*На правах рукописи*

**Демидов Максим Раулевич**

# ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА АННЕЛИРОВАННЫХ 2-АЦИЛДИГИДРОФУРАНОВ – НОВЫЙ ПОДХОД К ФЛАВОНОИДАМ И КОНДЕНСИРОВАННЫМ 4*H*-ПИРАНАМ

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:** **Дильман Александр Давидович**, доктор химических наук, профессор РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУН «Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского» РАН

**Голованов Александр Александрович**, кандидат химических наук, доцент кафедры «Химия и химическая технология» ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет»

**Ведущая организация:** ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь

Защита состоится «24 декабря» 2019 г. в 16:00 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.** Флавоноиды – одна из важнейших групп вторичных метаболитов растений, поскольку они участвуют во многих ключевых процессах их роста и развития. На основе флавоноидов возможно создание новых высокоактивных лекарственных препаратов, обладающих антивирусной, противоопухолевой, противоязвенной, бактерицидной и антиоксидантной активностью. В связи с перспективами использования флавоноидов и их аналогов в медицине, в настоящее время наблюдается значительный рост интереса к изучению действия производных 4*H*-хроменов на организм человека. За последние два десятилетия число исследований в этой области выросло более чем в десять раз и продолжает увеличиваться. Фрагмент 4*H*-хромена, в том числе 2-арил-4*H*-хромена (флав-2-ена), является ключевым в структуре многих биологически активных веществ. Как отдельный класс флавоноидов флав-2-ены являются редкими представителями, что связано с их высокой химической активностью, однако некоторые 2-арил-4*H*-хромены были выделены из растений. С другой стороны, 4*H*-хромены потенциально сами могут быть синтетическими предшественниками многих других природных флавоноидов и их производных. Изучение биологической активности и химических свойств флав-2-енов сдерживается их низким содержанием в природных объектах, малой доступностью биологического материала, трудоемкостью методов выделения и очистки.

Способность к поглощению и испусканию излучения некоторыми производными 4*H*-хроменов лежит в основе создания перспективных флуоресцентных зондов для биоимиджинга с высокой чувствительностью, биосовместимостью и специфичностью связывания и для избирательного обнаружения катионов металлов и нуклеофильных анионов в ультранизких концентрациях. Некоторые спироциклические 4*H*-хромены, проявляющие термохромизм, могут применяться в термодатчиках и переключателях, а соединения с фотохромными свойствами перспективны для создания молекулярных оптических элементов памяти. Также разработаны новые органические солнечные элементы на основе фуллеренов, модифицированных производными 4*H*-хромена, обладающие высокой термостабильностью, электронной подвижностью. Однако широкому применению производных 4*H*-хромена препятствует ограниченность набора методов их синтеза, зачастую требующих использования дорогостоящих реагентов и катализаторов. Таким образом, необходимость разработки новых подходов к получению конденсированных 4*H*-пиранов определяет актуальность исследования.

**Цель и задачи научного исследования.** Целью работы является разработка нового метода синтеза аннелированных 4*H*-пиранов восстановительной перегруппировкой конденсированных 2-ацил-2,3-дигидрофуранов. В связи с этим были поставлены следующие задачи:

– синтез исходных 2-ацил-2,3-дигидробензофуранов и 2-ацил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуранов;

– поиск оптимальных восстановительных систем, применимых к перегруппировке аннелированных 2-ацил-2,3-дигидрофуранов в замещенные 4*H*-хромены и 1*H*-бензо[*f*]хромены;

– синтез массива 4*H*-хроменов и 1*H*-бензо[*f*]хроменов для выявления границ применимости метода и исследования их биологической активности;

– разработка нового метода синтеза конденсированных дигидроксантенов;

– разработка двухстадийного метода получения гетеро- и карбоаннелированных 4*H*-пиранов, основанного на трехкомпонентном синтезе конденсированных 2-ацил-2,3-дигидрофуранов с последующей их восстановительной перегруппировкой;

– изучение окислительных превращений конденсированных 4*H*-пиранов для расширения возможных путей их использования.

**Научная новизна.** Предложена новая перегруппировка конденсированных 2-ацил-2,3-дигидрофуранов в функционализированные 4*H*-пираны под действием различных редокс-систем. Рассмотрены ранее не используемые в органическом синтезе восстановительные системы на основе Ga или In в уксусной кислоте, а также на основе Zn и $ZrCl_4$ в диоксане. Предложены новые направления использования известных восстановительных комбинаций на основе Zn с уксусной кислотой или с галогенидами элементов ($BF_3{\cdot}Et_2O$, $TiCl_3$, $SiCl_4$, TMSCl, $AlCl_3$). Показана эффективность системы Sm + TMSCl для синтеза конденсированных 4*H*-пиранов. Получены новые арил- и диарилзамещенные 4*H*-хромены и 1*H*-бензо[*f*]хромены, а также спирозамещенные дигидробензо- и дигидронафтофураны, замещенные дигидробензоксантены и дигидродибензоксантены. Показана возможность эффективного построения гетеро- и карбоаннелированных 4*H*-пиранов из субстратов, содержащих 2-ацил-2,3-дигидрофурановый фрагмент. Синтезированы неизвестные ранее аналоги природных бифлавоноидов вельвичинов окислением 3-арил(алкил)-1*H*-бензо[*f*]хроменов.

**Практическая значимость** заключается в разработке нового подхода к структурам с потенциальной противодиабетической и антибактериальной активностью. Среди синтезированных 4*H*-хроменов и 2-ацил-2,3-дигидрофуранов найдены ингибиторы α-глюкозидазы, которые в тестах *in vitro* и *in vivo* оказались более эффективными, чем современные зарегистрированные лекарственные препараты. Некоторые из полученных конденсированных 4*H*-хроменов и спиродигидрофуранов подавляют развитие золотистого стафилококка.

**Личный вклад автора.** Автором был разработан новый метод получения 4*H*-пирановых систем, осуществлен синтез целевых структур и исходных соединений, которые были охарактеризованы современными физико-химическими методами анализа; проведён анализ литературных данных; оформлена химическая часть публикаций по теме диссертации.

**На защиту выносятся следующие положения:**

– особенности синтеза исходных 2-ацил-2,3-дигидробензофуранов и 2-ацил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуранов;

– скрининг восстановительных систем и оптимизация метода синтеза 4*H*-хроменов и 1*H*-бензо[*f*]хроменов;

– особенности перегруппировки 2-ацил-2,3-дигидробензофуранов и 2-ацил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуранов под действием различных восстановительных систем;

– синтез 3′,4′-дигидро-1′*H*,3*H*-спиро[бензофуран-2,2′-нафталин]-1′-онов и 3,4-дигидро-1*H*,1′*H*-спиро[нафталин-2,2′-нафто[2,1-*b*]фуран]-1-онов и их перегруппировка в 5,7-дигидро-6*H*-бензо[*c*]ксантены и 12,14-дигидро-13*H*-дибензо[*a*,*h*]ксантены;

– многокомпонентные реакции, приводящие к конденсированным 2-ацил-2,3-дигидрофуранам и их перегруппировка в аннелированные 4*H*-пираны;

– окислительная димеризация и окислительная перегруппировка 4*H*-хроменов и 1*H*-бензо[*f*]хроменов;

– окислительные превращения 5,7-дигидро-6*H*-бензо[*c*]ксантенов и 12,14-дигидро-13*H*-дибензо[*a*,*h*]ксантенов.

**Достоверность полученных данных** обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования структуры и чистоты полученных соединений: данными рентгеноструктурного анализа, спектроскопии ЯМР $^{1}$H и $^{13}$C, включая двумерные корреляционные гетеро- и гомоядерные эксперименты, хромато-масс-спектрометрии, масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК спектроскопии, элементного анализа.

**Объекты исследования:** 2-ацил-2,3-дигидрофураны и 4*H*-пираны, 4*H*-хромены, 1*H*-бензо[*f*]хромены, дигидробензоксантены, соли дигидробензоксантения, спирозамещенные дигидрофураны.

**Апробация работы и публикации.** Результаты диссертационной работы опубликованы в 3 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 1 патенте, а также в 10 тезисах докладов всероссийских и международных научных конференций: 21st European Symposium on Organic Chemistry (ESOC) (Vienna, Austria, 2019), II Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2018), Всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Актуальные проблемы органической химии – 2018» (Новосибирск–Шерегеш, 2018), XXVIII Российская молодежная научная конференция с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2018), VII Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 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), Второй междисциплинарный симпозиум и молодежный форум по медицинской, органической и биологической химии (Крым, 2015), International congress of heterocyclic chemistry «KOST-2015» (Москва, 2015), XXIV Менделеевская конференция молодых ученых (Волгоград, 2014).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного способам получения 2-замещенных 4*H*-хроменов, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 198 страницах, содержит 9 таблиц и 3 рисунка. Список цитируемой литературы включает 206 источников. Нумерация соединений в автореферате идентична нумерации в диссертации.

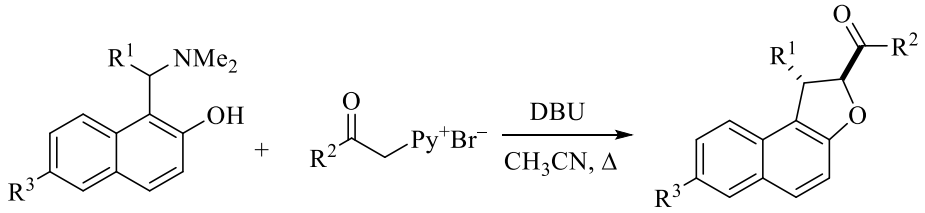
*Диссертация выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках базовой части государственного задания на научно-исследовательскую работу (4.6764.2017/БЧ).*

*Автор выражает глубокую благодарность к.х.н. Бабкову Д. А. (ВолГМУ) и к.х.н. Тюрину А. П. (НИИНА РАМН им. Г. Ф. Гаузе) за проведение биологических испытаний, к.х.н. Рыбакову В. Б. за проведение рентгеноструктурных исследований; к.х.н. Осипову Д. В. за плодотворные дискуссии по поводу полученных данных и ценные советы в проведении экспериментальных работ, доценту Баймуратову М. Р. и доценту Головину Е. В. за съемку спектров ЯМР полученных соединений.*

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1.1. Синтез 2-ацил-2,3-дигидробензо- и 2-ацил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуранов

По разработанной ранее методике* каскадной реакцией между 1,2-нафтохинон-1-метидами, генерируемыми *in situ* из 2-нафтольных оснований Манниха **1**, и илидами пиридиния, полученными также *in situ* из солей 2-оксоэтилпиридиния **2** под действием основания, синтезирован ряд как новых, так и описанных ранее 2-ацил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуранов **3a–ak**, содержащих в $R^1$ и $R^2$ связанные с ароматическим ядром донорные (Alk, MeO, OH), акцепторные заместители (Hal, CN, $NO_2$), а также редокс-активные группы (Br, I, $NO_2$).

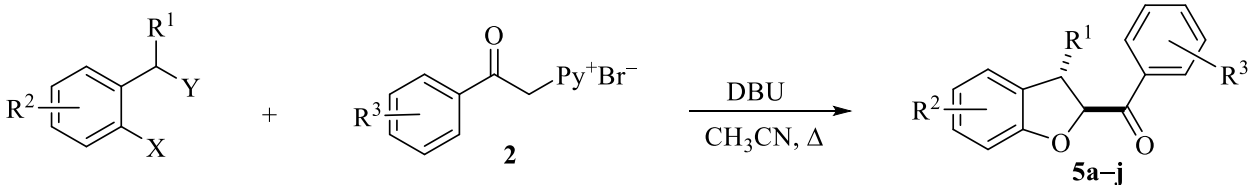



**1** **2** **3a–ak**, 33 новых примера

**$R^1$=$R^3$=H:** $R^2$=Ph (**3a***, 74%), 4-Br-$C_6H_4$ (**3b**, 80%), 1-Ad (**3c**, 78%), 4-Et-$C_6H_4$ (**3d**, 66%), 4-Cl-$C_6H_4$ (**3e**, 78%), 4-MeO-$C_6H_4$ (**3f**, 71%), 4-HO-$C_6H_4$ (**3g**, 50%), 3-I-$C_6H_4$ (**3h**, 70%), 4-NC-$C_6H_4$ (**3i**, 72%), 1-(3-HO-Ad) (**3j**, 54%), *t*-Bu (**3k**, 64%); $R^1$=H, $R^2$=Ph, $R^3$=1-Ad (**3l**, 77%); **$R^3$=H и $R^2$=Ph:** $R^1$=4-MeO-$C_6H_4$ (**3m***, 70%), 3,4-$(MeO)_2$-$C_6H_3$ (**3n**, 69%), 3,4,5-$(MeO)_3$-$C_6H_2$ (**3o***, 75%), тиофен-2-ил (**3p**, 82%), 2,2′-(битиофен-5-ил) (**3q**, 70%), 4-Cl-$C_6H_4$ (**3r**, 72%); **$R^3$=H и $R^2$=тиофен-2-ил:** $R^1$=Ph (**3s**, 68%), тиофен-2-ил (**3t**, 74%), 4-MeO-$C_6H_4$ (**3u**, 72%); **$R^3$=H и $R^2$=4-MeO-$C_6H_4$:** $R^1$=4-MeO-$C_6H_4$ (**3v***, 67%), 4-Cl-$C_6H_4$ (**3w**, 76%), 4-Me-$C_6H_4$ (**3x**, 71%), тиофен-2-ил (**3y**, 81%); **$R^3$=H и $R^2$=4-Br-$C_6H_4$:** $R^1$=тиофен-2-ил (**3z**, 77%), 4-Me-$C_6H_4$ (**3aa**, 82%), пиридин-4-ил (**3ab**, 84%), 3-MeO-$C_6H_4$ (**3ac**, 76%); **$R^3$=H:** $R^1$=$R^2$=3,4,5-$(MeO)_3$-$C_6H_2$ (**3ad**, 69%); $R^1$=4-MeO-$C_6H_4$, $R^2$=4-HO-$C_6H_4$ (**3ae**, 65%); $R^1$=4-Cl-$C_6H_4$, $R^2$=4-HO-$C_6H_4$ (**3af**, 56%); $R^1$=3-$NO_2$-$C_6H_4$, $R^2$=4-Me-$C_6H_4$ (**3ag**, 74%), $R^1$=2-F-$C_6H_4$, $R^2$=4-Me-$C_6H_4$ (**3ah**, 81%); $R^1$=4-MeO-$C_6H_4$, $R^2$=4-F-$C_6H_4$ (**3ai**, 72%); $R^1$=Ph, $R^2$=4-F-$C_6H_4$ (**3aj**, 77%); $R^1$=4-Cl-$C_6H_4$, $R^2$=Me (**3ak**, 56%)
Описанные ранее соединения **3** отмечены знаком "*"

Реакция является диастереоселективной, и образуется только *транс*-изомер, что подтверждается данными спектроскопии ЯМР $^1$H. Протоны дигидрофуранового цикла проявляются в виде дублетов с вицинальной КССВ $^3J_{1,2}$=4.0–8.7 Гц, что согласуется с литературными данными.

Конденсацией предшественников *о*-хинонметидов **4a–c** и бромидов 2-оксо-2-арилэтилпиридиния **2** в присутствии стехиометрических количеств DBU были синтезированы 2-ароил-2,3-дигидробензофураны **5a–j** также в виде *транс*-изомеров. Для протонов дигидрофуранового фрагмента КССВ составляет $^3J_{2,3}$=6.4–8.0 Гц.



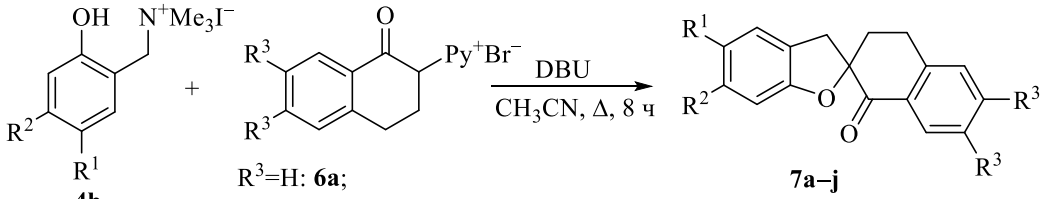

X=OH: Y=$NMe_2$ (**4a**), $Me_3N^+I^-$(**4b**); X=Y=OAc (**4c**) **2** **5a–j** 7 новых примеров

**$R^2$=H и $R^1$=Ph:** $R^3$=H (**5a***, 54%, из **4c**), 4-Me (**5b**, 61%, из **4c**), 4-Cl (**5c**, 76%, из **4c**), 4-MeO (**5d**, 67%, из **4c**), 3,4,5-$(MeO)_3$ (**5e**, 66%, из **4c**); **$R^1$=H:** $R^2$=5-Cl, $R^3$=H (**5f**, 52%, из **4c**); $R^2$=5-Cl, $R^3$=4-MeO (**5g**, 73%, из **4c**); $R^2$=5-*t*-Bu, 7-(1-Ad), $R^3$=H (**5h**, 60%, из **4a**); $R^2$=5-*t*-Bu, $R^3$=H (**5i**, 54%, из **4b**); $R^2$=5,6-$Me_2$, $R^3$=H (**5j**, 57%, из **4b**)
Описанные ранее соединения **3** отмечены знаком "*"

* Osyanin V. A., Osipov D. V., Klimochkin Yu. N. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5505.

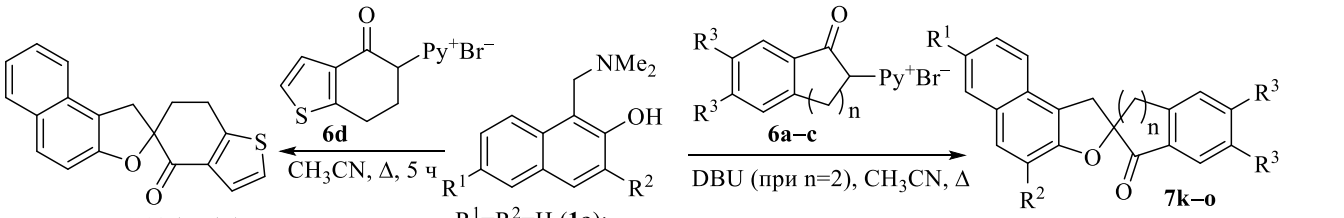
### 1.2. Синтез 3*H*-спиро-2,2′-бензофуранов и 1′*H*-спиро-2,2′-нафтофуранов

В качестве предшественников илидов пиридиния были использованы также соли пиридиния на основе циклических кетонов (1-тетралона **6a**, 6,7-диметил-1-тетралона **6b**, 1-инданона **6c** и 6,7-дигидробензо[*b*]тиофен-4(5*H*)-она **6d**), реакции которых с *о*-хинонметидами приводят к неописанным в литературе представителям спиродигидроаренофурановых систем **7a–p**. Так, при взаимодействии иодметилатов фенольных оснований Манниха **4b** с солями пиридиния на основе 1-тетралона **6a** или 6,7-диметил-1-тетралона **6b** в присутствии DBU были получены соответствующие спирозамещенные дигидробензофураны **7a–j**.




$R^2$=$R^3$=H: $R^1$=1-Ad (**7a**, 71%), MeO (**7b**, 67%), Cl (**7c**, 62%), CN (**7d**, 58%), F (**7e**, 69%), *t*-Bu (**7f**, 63%), Ph (**7g**, 67%); $R^1$=$R^2$=Me, $R^3$=H (**7h**, 69%); $R^2$=H и $R^3$=Me: $R^1$=MeO (**7i**, 63%), *t*-Bu (**7j**, 75%)

Аналогично иодметилатам **4b** из оснований Манниха нафталинового ряда **1a–c** и солей пиридиния **6a,b** в присутствии DBU синтезированы спирозамещенные дигидронафтофураны **7k–n**. В реакции были использованы также предшественники илидов пиридиния **6c,d**, при конденсации которых с 1-(диметиламинометил)-2-нафтолом **1a** в отсутствие основания были получены спиросоединения **7o** и **7p**.

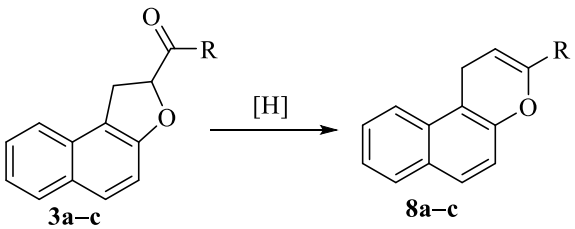



$R^1$=$R^2$=H (**1a**);
$R^1$=*t*-Bu, $R^2$=H (**1b**);
$R^1$=$R^2$=*t*-Bu (**1c**)

**n=2:** $R^1$=$R^2$=$R^3$=H (**7k**, 74%); $R^1$=*t*-Bu, $R^2$=$R^3$=H (**7l**, 73%); $R^1$=$R^2$=H, $R^3$=Me (**7m**, 80%); $R^1$=$R^2$=*t*-Bu, $R^3$=H (**7n**, 79%);
**n=1:** $R^1$=$R^2$=$R^3$=H (**7o**, 59%)

### 2.1. Перегруппировка 2-ацил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуранов в 1*H*-бензо[*f*]хромены

В качестве модельных субстратов для изучения перегруппировки были выбраны 2-ацил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фураны с различной карбонильной активностью: 2-бензоил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуран **3a** и (1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуран-2-ил)(адамантан-1-ил)метанон **3c**, а также 2-(4-бромбензоил)-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуран **3b**, содержащий редокс-активный заместитель.




R=Ph (**3a**→**8a**), 4-Br-$C_6H_4$ (**3b**→**8b**), 1-Ad (**3c**→**8c**)

В качестве редокс-систем использованы 3 типа восстановительных комбинаций: металлы в протонной среде, металлы в присутствии кислот Льюиса, соединения металлов в низковалентном состоянии. В представленных типах варьировалась активность металла, сила

кислоты Бренстеда и оксофильность кислоты Льюиса. Набор изученных восстановительных систем приведен в табл. 1.

*Таблица 1.*

Восстановление модельных 2-ацил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуранов **3a–c**

| редокс-система | субстрат | выход **8a–c**, % | время реакции, ч |
|---|---|---|---|
| Zn + AcOH, Δ | **3a**<br>**3b**<br>**3c** | **8a**: 85<br>смесь продуктов<br>0 | 1.5<br>1.5<br>15 |
| Zn + $CX_3COOH$<br>X=F (72 °C), Cl (100 °C) | **3a** | 0 | – [a] |
| Zn + $TiCl_3$, диоксан, Δ | **3a**<br>**3b**<br>**3c** | **8a**: 76<br>**8b**: 72<br>**8c**: следы | 4<br>4<br>12 |
| Zn + TMSCl, диоксан, Δ<br>10 моль. % $H_2O$ | **3a**<br>**3b**<br>**3c** | **8a**: 72<br>смесь продуктов<br>**8c**: 34 | 2<br>2<br>15 |
| Zn + $SiCl_4$, диоксан, Δ | **3a** | **8a**: 70 | 4 |
| Zn + $BF_3{\cdot}Et_2O$, диоксан, Δ | **3a**<br>**3c** | **8a**:70<br>**8c**: следы | 4<br>12 |
| Zn + $ZrCl_4$, диоксан, Δ | **3a**<br>**3b**<br>**3c** | **8a**: 41<br>смесь продуктов<br>**8c**: 79 | 1<br>1<br>5 |
| Zn + $AlCl_3$, диоксан, Δ | **3a**<br>**3c** | смесь продуктов<br>**8c**: 68 | 1<br>5 |
| Zn + $MCl_x$, диоксан, Δ<br>$MCl_x$=$ZnCl_2$, $CdCl_2$, $InCl_3$ | **3a** | 0 | 12 |
| Zn (и Zn/Cu-пара), диоксан, Δ | **3a** | 0 | 12 |
| $TiCl_3$, диоксан, Δ | **3a** | 0 | 12 |
| M + AcOH, Δ<br>M=Fe, Ni, Cd, Tl | **3a** | 0 | 12 |
| M + AcOH, Δ<br>M=Mg, Sm, Al | **3a** | 0 | – [a] |
| Ga + AcOH, Δ | **3a**<br>**3b** | **8a**: 82<br>**8b**: 81 | 8<br>8 |
| In + AcOH, Δ | **3a**<br>**3b** | **8a**: 79<br>**8b**: 77 | 15[b]<br>15 |
| $SnCl_2$, EtOH, HCl, Δ | **3a** | 0 | 10 |
| Zn + $NH_4Cl$, $H_2O$/EtOH, Δ | **3b** | смесь продуктов | 5 |
| Ga + TMSCl, диоксан, Δ | **3a** | 0 | 12 |
| Sm + TMSCl, диоксан, Δ | **3a**<br>**3b**<br>**3c** | **8a**: 81<br>смесь продуктов<br>**8c**: следы | 4<br>4<br>10 |
| Sm + TMSCl + NaI,<br>диоксан, Δ | **3a** | 61[c] | 6 |

[a] *происходит быстрое растворение металла с выделением водорода*;

[b] *реакция катализируется образующимся* $In(OAc)_3$;

[c] *образуется 3-фенил-2,3-дигидробензо[f]хромен* ***9a***

Анализ экспериментальных данных показывает, что в перегруппировке 2-ароил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуранов **3a,b** могут быть использованы комбинации металлов средней активности (Zn ($\varphi^0$=−0.76 В), Ga ($\varphi^0$=−0.56 В), In ($\varphi^0$=−0.34 В)) в уксусной кислоте. Применение более активных, чем цинк, металлов (Mg ($\varphi^0$=−2.37 В), Sm ($\varphi^0$=−2.3 В), Al ($\varphi^0$=−1.7 В)) в уксусной кислоте не приводит к ожидаемому продукту перегруппировки из-за их быстрого растворения, сопровождающегося выделением водорода. В качестве альтернативы также могут быть использованы восстановительные системы на основе Zn или Sm и галогенидов элементов с высокой оксофильностью (Ti (Ѳ=1.0), B (Ѳ=1.0), Si (Ѳ=0.8), Zr (Ѳ=0.8), Al (Ѳ=0.8))[*], выступающих в роли кислот Льюиса. При перегруппировке 2-(4-бромбензоил)-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фурана **3b** установлено, что многие редокс-системы вызывают частичное дебромирование, однако комбинации на основе Ga (In) в AcOH или Zn и $TiCl_3$ в диоксане позволяют получить 3-(4-бромфенил)-1*H*-бензо[*f*]хромен **8b** без примеси продукта дегалогенирования. Следует отметить, что (1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуран-2-ил)(адамантан-1-ил)метанон **3c** не восстанавливается под действием большинства исследованных редокс-систем. Удовлетворительный результат был получен только с применением Zn в присутствии $ZrCl_4$ или $AlCl_3$.

### 2.2. Перегруппировка ареноконденсированных 2-ацил-2,3-дигидрофуранов и их спироаналогов под действием металлов в уксусной кислоте

В оптимизированных условиях осуществлена перегруппировка 2-ароил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуранов **3** в 3-арил-1*H*-бензо[*f*]хромены **8a,b,d–aa** с использованием восстановительных систем на основе металла (M=Zn, Ga, In) в AcOH (табл. 2).

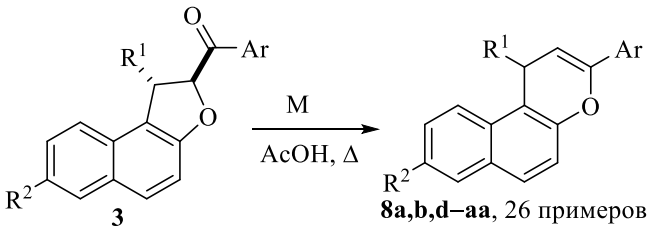



*Таблица 2*.

Синтез 3-арил-1*H*-бензо[*f*]хроменов **8a,b,d–aa**

| № | $R^1$ | Ar | $R^2$ | выход [a], % | время, ч | M |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **8a** | H | Ph | H | 85<br>82<br>79 | 1.5<br>8<br>15 | Zn<br>**Ga**<br>**In** |
| **8b** | H | 4-Br-$C_6H_4$ | H | 81<br>77 | 8<br>15 | **Ga**<br>**In** |
| **8d** | H | 4-Me-$C_6H_4$ | H | 72 | 2.0 | Zn |
| **8e** | H | 4-F-$C_6H_4$ | H | 77 | 1.5 | Zn |
| **8f** | H | 4-Cl-$C_6H_4$ | H | 75 | 1.5 | Zn |
| **8g** | H | 3-I-$C_6H_4$ | H | 62 | 8 | **Ga** |
| **8h** | H | 4-NC-$C_6H_4$ | H | 76 | 8 | **Ga** |
| **8i** | H | 4-Et-$C_6H_4$ | H | 66 | 1.5 | Zn |
| **8j** | H | 4-MeO-$C_6H_4$ | H | 58<br>74 | 2.0<br>8 | Zn<br>**Ga** |
| **8k** | H | нафталин-1-ил | H | 71 | 1.5 | Zn |
| **8l** | H | Ph | 1-Ad | 79 | 2.0 | Zn |

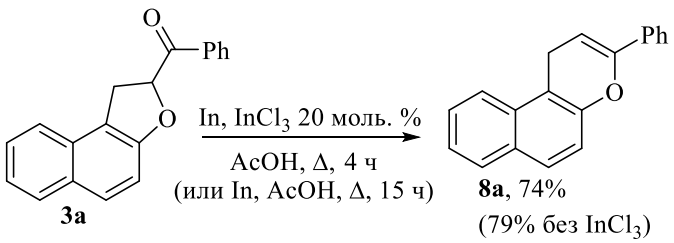
[*] Kepp K. P. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 9461.

*Таблица 2 (продолжение)*

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **8m** | Ph | Ph | H | 90 | 4.0 | Zn |
| **8n** | 3,4-$(MeO)_2$-$C_6H_3$ | Ph | H | 83 | 4.5 | Zn |
| **8o** | 3,4,5-$(MeO)_3$-$C_6H_2$ | Ph | H | 66 | 4.5 | Zn |
| **8p** | 4-MeO-$C_6H_4$ | Ph | H | 74 | 4.5 | Zn |
| **8q** | 4-MeO-$C_6H_4$ | 4-MeO-$C_6H_4$ | H | 71 | 4.5 | Zn |
| **8r** | 3,4,5-$(MeO)_3$-$C_6H_2$ | 3,4,5-$(MeO)_3$-$C_6H_2$ | H | 68 | 4.5 | Zn |
| **8s** | тиофен-2-ил | Ph | H | 88 | 4.0 | Zn |
| **8t** | 2,2′-битиофен-5-ил | Ph | H | 81 | 3.5 | Zn |
| **8u** | 4-Cl-$C_6H_4$ | 4-Cl-$C_6H_4$ | H | 83 | 3.5 | Zn |
| **8v** | 4-Cl-$C_6H_4$ | 4-Me-$C_6H_4$ | H | 88 | 4.0 | Zn |
| **8w** | Ph | тиофен-2-ил | H | 77 | 4.0 | Zn |
| **8x** | тиофен-2-ил | тиофен-2-ил | H | 89 | 4.0 | Zn |
| **8y** | 4-Cl-$C_6H_4$ | 4-HO-$C_6H_4$ | H | 79 | 4.0 | Zn |
| **8z** | 4-MeO-$C_6H_4$ | 4-HO-$C_6H_4$ | H | 76 | 4.0 | Zn |
| **8aa** | 3-AcNH-$C_6H_4$[b] | 4-Me-$C_6H_4$ | H | 74 | 5.0 | Zn |

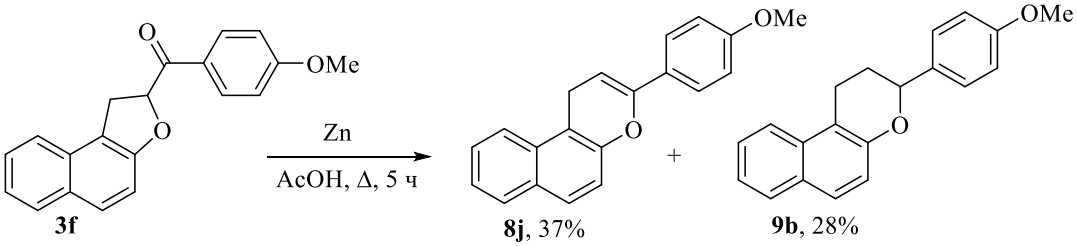
[a] *указан препаративный выход;*
[b] *в исходном 1,2-дигидронафтофуране* ***3ag*** $R^1$=3-$NO_2$-$C_6H_4$

Интересно отметить, что при перегруппировке нитрофенилзамещенного дигидронафтофурана **3ag** под действием Zn в AcOH был получен 1-(3-ацетиламинофенил)-3-(4-метилфенил)бензо[*f*]хромен **8aa** как результат последовательно протекающих реакций гидрирования нитрогруппы и ацилирования образующегося амина. Использование менее активных, чем цинк, Ga или In в синтезе 3-(4-бромфенил)-1*H*-бензо[*f*]хромена **8b** из 2-(4-бромбензоил)-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фурана **3b** позволяет избежать образования продукта дегалогенирования. Более того, низкая активность Ga в редокс-процессах, но достаточная для осуществления перегруппировки, позволила получить 3-(3-иодфенил)-1*H*-бензо[*f*]хромен **8g**, что было недостижимым результатом при использовании других восстановительных систем. Также было установлено, что добавление 20 моль. % кислоты Льюиса (например, $InCl_3$) ускоряет превращение 2-бензоил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фурана **3a** под действием In в AcOH в 3-фенил-1*H*-бензо[*f*]хромен **8a**. В отсутствие катализатора полная конверсия наблюдается только за 15 ч.



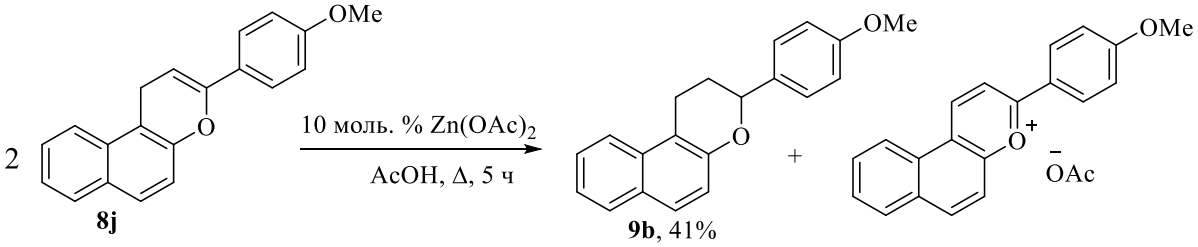
**3a** **8a**, 74% (79% без $InCl_3$)

Перегруппировка 2-(4-метоксибензоил)-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фурана **3f** под действием Zn в AcOH приводит к смеси 3-(4-метоксифенил)-1*H*-бензо[*f*]хромена **8j** и 3-(4-метоксифенил)бензо[*f*]хромана **9b**. Образование бензохромана **9b** можно объяснить частичным диспропорционированием 1*H*-бензохромена **8j** в присутствии $Zn(OAc)_2$, образующегося при растворении металла в уксусной кислоте.



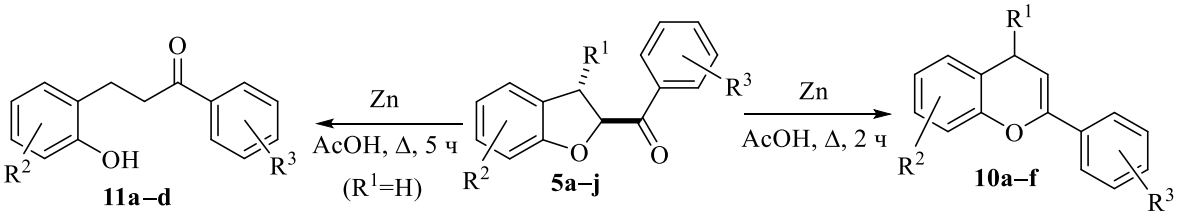
**3f** **8j**, 37% **9b**, 28%

При кипячении в течение 20 ч предварительно полученного 1*H*-бензохромена **8j** в AcOH в отсутствие Zn было выявлено образование лишь небольших количеств 3-(4-метоксифенил)бензо[*f*]хромана **9b** методом ТСХ, однако добавление 10 моль. % $Zn(OAc)_2$ приводит к значительному ускорению реакции.




**8j** **9b**, 41%

Подобно 2-ароил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуранам **3** в перегруппировку под действием Zn в AcOH вступают 2-ароил-2,3-дигидробензофураны **5a–e,h** с образованием 2-арил-4*H*-хроменов **10a–f**. Однако в случае незамещенных по 3-му положению субстратов **5f,g,i,j** основными продуктами являются, как правило, 3-(2-гидроксиарил)пропан-1-оны **11a–d**.



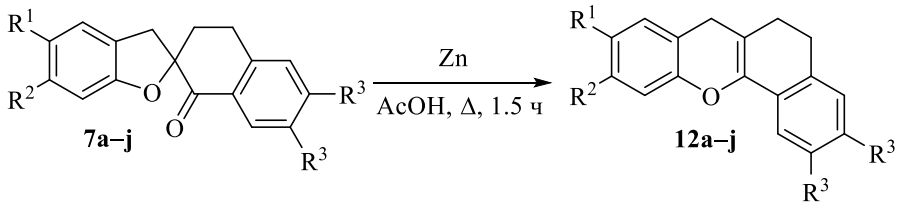

**11a–d** **5a–j** **10a–f**

**$R^2$=5-Cl:** $R^3$=H (**11a**, 59%), 4-MeO (**11b**, 78%); **$R^3$=H:** $R^2$=5-*t*-Bu (**11c**, 41%), 4,5-$(Me)_2$ (**11d**, 63%)

**$R^2$=H и $R^1$=Ph:** $R^3$=H (**10a**, 76%), 4-Me (**10b**, 76%), 4-Cl (**10c**, 79%), 4-MeO (**10d**, 72%), 3,4,5-$(MeO)_3$ (**10e**, 69%); **$R^1$=$R^3$=H:** $R^2$=6-*t*-Bu, 8-(1-Ad) (**10f**, 62%)

### 2.3. Перегруппировка спирозамещенных дигидроаренофуранов

Изучаемая перегруппировка была использована также в построении практически не описанных ранее полициклических 4*H*-пирановых систем **12a–n**. Под действием Zn в AcOH происходит раскрытие 3*H*-спиро-2,2′-бензофуранов **7a–j** с образованием 5,7-дигидро-6*H*-бензо[*c*]ксантенов **12a–j**.



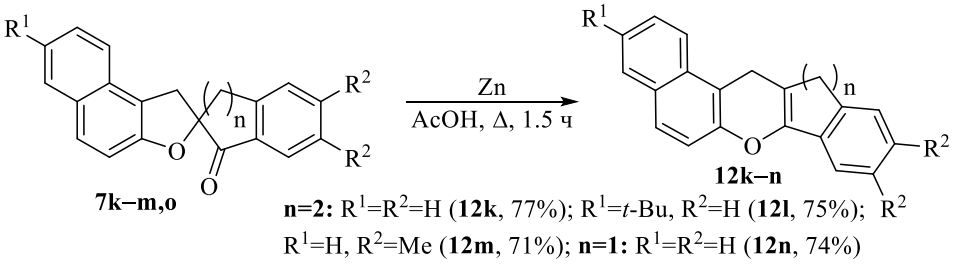

**7a–j** **12a–j**

**$R^2$=$R^3$=H:** $R^1$=1-Ad (**12a,** 79%), MeO (**12b,** 66%), Cl (**12c,** 67%), CN (**12d,** 63%), F (**12e,** 58%), *t*-Bu (**12f,** 66%), Ph (**12g,** 68%); $R^1$=$R^2$=Me, $R^3$=H (**12h,** 59%); **$R^2$=H и $R^3$=Me:** $R^1$=MeO (**12i,** 57%), *t*-Bu (**12j,** 69%)

Интересно отметить, что схожие по строению со 3*H*-спиро-2,2′-бензофуранами **7a–j** 2-ароил-2,3-дигидробензофураны **5f,g,i,j**, отличающиеся только отсутствием этиленового мостика, в идентичных условиях проведения перегруппировки раскрываются в 3-(2-гидроксиарил)пропан-1-оны **11a–d**. В то же время спирозамещенные дигидробензофураны **7a–j** легко превращаются в конденсированные 4*H*-хромены **12a–j**. Движущей силой процесса, по-

видимому, является переход от напряженных спироструктур к энергетически более выгодным полициклическим системам.

Синтез 12,14-дигидро-13*H*-дибензо[*a*,*h*]ксантенов **12k–m** и 12,13-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]хромена **12n** был осуществлен из соответствующих спиродигидронафтофуранов **7k–m,o** в аналогичных условиях.



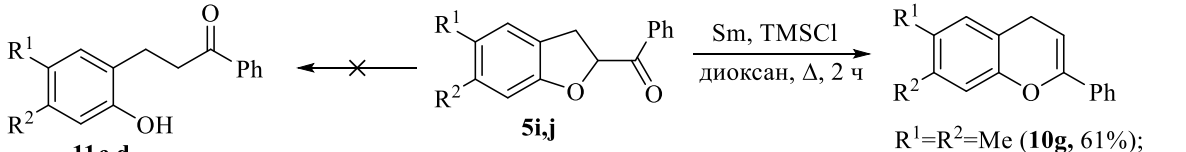

**7k–m,o**

**12k–n**

**n=2:** $R^1$=$R^2$=H (**12k**, 77%); $R^1$=*t*-Bu, $R^2$=H (**12l**, 75%); $R^1$=H, $R^2$=Me (**12m**, 71%); **n=1:** $R^1$=$R^2$=H (**12n**, 74%)

## 2.4. Перегруппировка 2-бензоилдигидроаренофуранов под действием Sm и TMSCl

Успешный синтез 2-фенил-4*H*-хроменов **10g,h** был осуществлен из соответствующих 2-бензоил-2,3-дигидробензофуранов **5i,j** при замене восстановительной системы на основе Zn в AcOH на комбинацию Sm с TMSCl в диоксане, что позволило избежать образования 3-(2-гидроксиарил)пропан-1-онов **11c,d**.

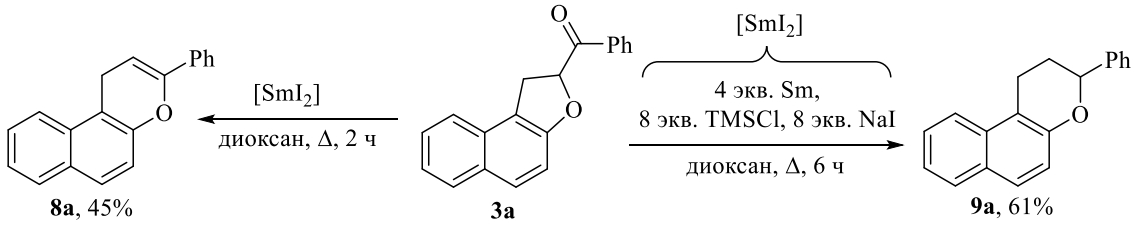



**11c,d**
не образуются

**5i,j**

$R^1$=$R^2$=Me (**10g,** 61%);
$R^1$=*t*-Bu, $R^2$=H (**10h,** 72%)

Интересный результат был получен при взаимодействии 2-бензоил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фурана **3a** с избытком $SmI_2$, генерируемого *in situ* из Sm, TMSCl и NaI в диоксане. Первоначально образующийся 3-фенил-1*H*-бензо[*f*]хромен **8a** реагирует с избытком $SmI_2$, и после обработки реакционной смеси водой был получен 3-фенилбензо[*f*]хроман **9a**. При уменьшении времени реакции до 2 ч удалось выделить 3-фенил-1*H*-бензохромен **8a**, что подтверждает промежуточное его образование.



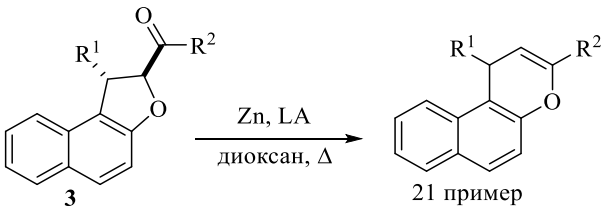

**8a**, 45%

**3a**

**9a**, 61%

## 2.5. Синтез замещенных 1*H*-бензо[*f*]хроменов с использованием комбинаций Zn с галогенидами элементов

В качестве альтернативы редокс-системам на основе металлов в AcOH были также рассмотрены комбинации Zn с кислотами Льюиса, с помощью которых синтезирован ряд замещенных 1*H*-бензо[*f*]хроменов **8ab–as** (Табл. 3), а также **8a–c** (Табл. 1). В качестве акцепторов кислорода были




**3**

21 пример

использованы кислоты Льюиса с высокой оксофильностью: $TiCl_3$, $ZrCl_4$, $BF_3{\cdot}Et_2O$, $Me_3SiCl$. Также показана возможность использования комбинаций Zn с $SiCl_4$ или $AlCl_3$ на примере синтеза 1*H*-бензо[*f*]хроменов **8a,c** (Табл. 1).

*Таблица 3.*

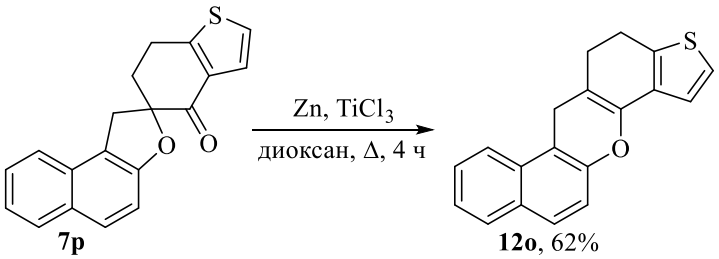
Синтез 1*H*-бензо[*f*]хроменов **8ab–as** на основе Zn и галогенидов элементов

| № | $R^1$ | $R^2$ | выход [a], % | LA | время, ч |
|---|---|---|---|---|---|
| **8ab** | тиофен-2-ил | 4-Br-$C_6H_4$ | 73 | $TiCl_3$ | 4 |
| **8ac** | 4-Me-$C_6H_4$ | 4-Br-$C_6H_4$ | 70 | $TiCl_3$ | 4 |
| **8ad** | 3-MeO-$C_6H_4$ | 4-Br-$C_6H_4$ | 67 | $TiCl_3$ | 4 |
| **8ae** | пиридин-4-ил | 4-Br-$C_6H_4$ | 72 | $TiCl_3$ | 4 |
| **8af** | 4-Cl-$C_6H_4$ | 4-MeO-$C_6H_4$ | 68 | $TiCl_3$ | 4 |
| **8ag** | тиофен-2-ил | 4-MeO-$C_6H_4$ | 71 | $TiCl_3$ | 4 |
| **8ah** | 4-Cl-$C_6H_4$ | Ph | 68 | $Me_3SiCl$ | 4 |
| **8ai** | 4-MeO-$C_6H_4$ | тиофен-2-ил | 62 | $Me_3SiCl$ | 4 |
| **8aj** | 4-Me-$C_6H_4$ | 4-MeO-$C_6H_4$ | 65 | $Me_3SiCl$ | 4 |
| **8ak** | Ph | 4-F-$C_6H_4$ | 63 | $BF_3{\cdot}Et_2O$ | 5 |
| **8al** | 2-F-$C_6H_4$ | 4-Me-$C_6H_4$ | 72 | $BF_3{\cdot}Et_2O$ | 5 |
| **8am** | 4-MeO-$C_6H_4$ | 4-F-$C_6H_4$ | 68 | $BF_3{\cdot}Et_2O$ | 5 |
| **8an** | H | *t*-Bu | 66 | $ZrCl_4$ | 5 |
| **8ao** | Ph | *t*-Bu | 61 | $ZrCl_4$ | 8 |
| **8ap** | 4-Cl-$C_6H_4$ | *t*-Bu | 65 | $ZrCl_4$ | 8 |
| **8aq** | тиофен-2-ил | 1-Ad | 77 | $ZrCl_4$ | 6 |
| **8ar** | 4-Cl-$C_6H_4$ | Me | 79 | $ZrCl_4$ | 5 |
| **8as** | 4-Cl-$C_6H_4$ | $Cl(CH_2)_3$ [b] | 57 | $ZrCl_4$ | 5 |

[a] *указан препаративный выход;*

[b] *в исходном 1,2-дигидронафтофуране $R^2$=циклопропил*

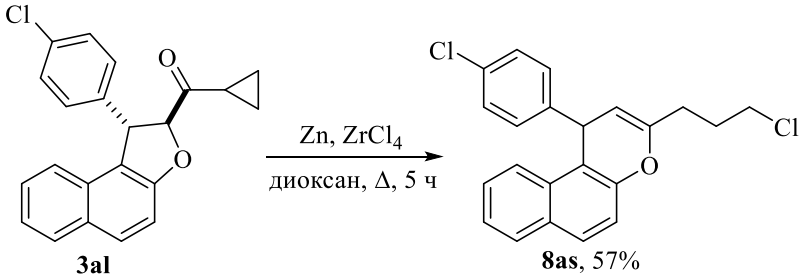
Использование различных комбинаций Zn с кислотами Льюиса позволяет расширить границы применимости метода. Так, например, с помощью редокс-системы Zn + $TiCl_3$ удалось получить ряд бромфенилзамещенных 1*H*-бензохроменов **8ab–ae** без примеси продуктов дегалогенирования. Ранее это было достижимо только при использовании Ga или In в AcOH. Кроме того, при перегруппировке спиродигидронафтофурана **7p** под действием Zn и $TiCl_3$ была получена новая гетероциклическая система 4,6-дигидро-5*H*-бензо[*a*]тиено[3,2-*h*]ксантена **12o**, недоступная при использовании Zn в AcOH из-за восстановления тиофенового цикла.




**7p** **12o**, 62%

Особый интерес представляет комбинация Zn с $ZrCl_4$, с помощью которой осуществлена перегруппировка малореакционноспособных по отношению к другим восстановительным системам (1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуран-2-ил)алкилметанонов **3** в 3-алкил-1*H*-бензохромены **8an–as** (Табл. 3). В реакцию вступают также 1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фураны **3**

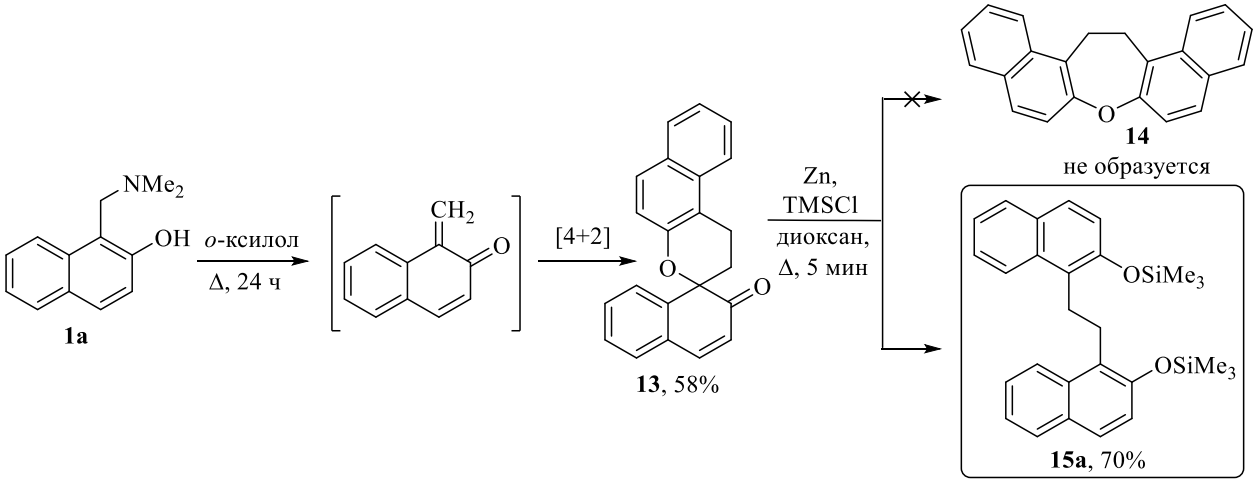
(предшественники для **8an–ap**), содержащие объемную *трет*-бутильную группу в ацильном фрагменте. Было установлено, однако, что перегруппировка [1-(4-хлорфенил)-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуран-2-ил]циклопропилметанона **3al** сопровождается раскрытием трехчленного цикла с образованием 3-(3-хлорпропил)-1-(4-хлорфенил)-1*H*-бензо[*f*]хромена **8as**.




Также вместо хлорида циркония (IV) был использован $AlCl_3$, но реакция протекает с меньшим выходом (Табл. 1).

### 2.6. Превращения на основе 1,2-дигидро-2′*H*-спиро[бензо[*f*]хромен-3,1′-нафталин]-2′-она

При перегруппировке полученного из 2-нафтольного основания Манниха **1a** димера 1,2-нафтохинон-1-метида **13** под действием Zn и TMSCl в диоксане ожидалось получить дигидродинафтооксепин **14**, однако был выделен продукт раскрытия спироцикла – силилированный *бис*-нафтол **15a**.




При обработке *бис*-триметилсилильного производного **15a** фторидом тетрабутиламмония в смеси $H_2O$/ТГФ с последующим высаливанием хлоридом натрия получен комплекс 1,1′-(этан-1,2-диил)бис(нафталин-2-ола) с тетрабутиламмонийхлоридом **15b**. Разрушение аддукта **15b** происходит при его растворении в этилацетате, насыщенном газообразным HCl, с образованием *бис*-нафтола **15c**. *Бис*-нафтол **15c** также синтезирован в одну стадию восстановительной перегруппировкой димера 1,2-нафтохинон-1-метида **13** под действием Zn и $BF_3{\cdot}Et_2O$ в диоксане. Строение комплекса **15b** доказано методом РСА (рис. 1). Аддукт

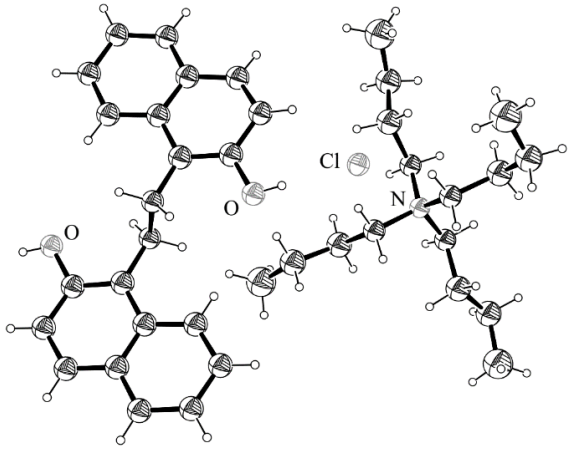
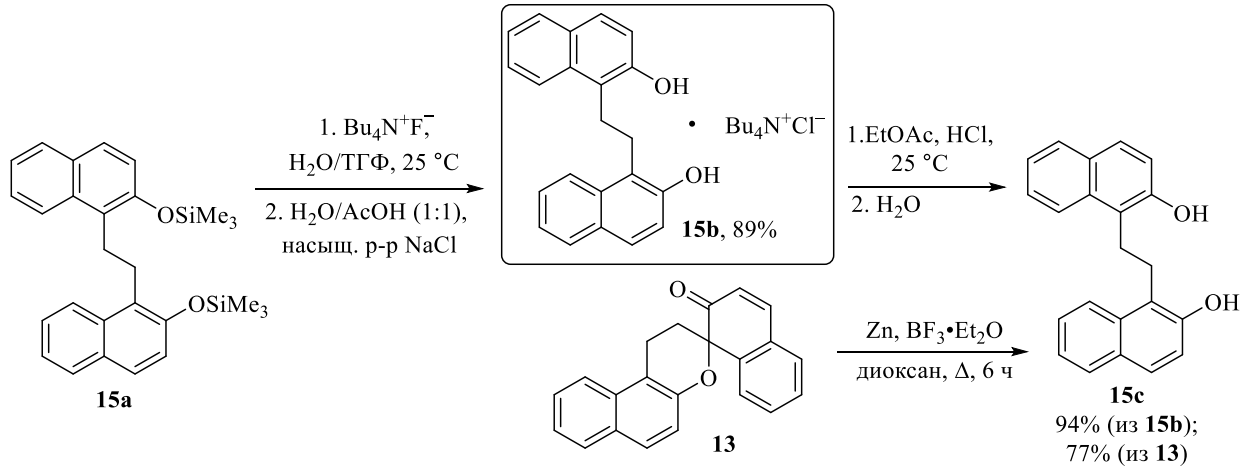


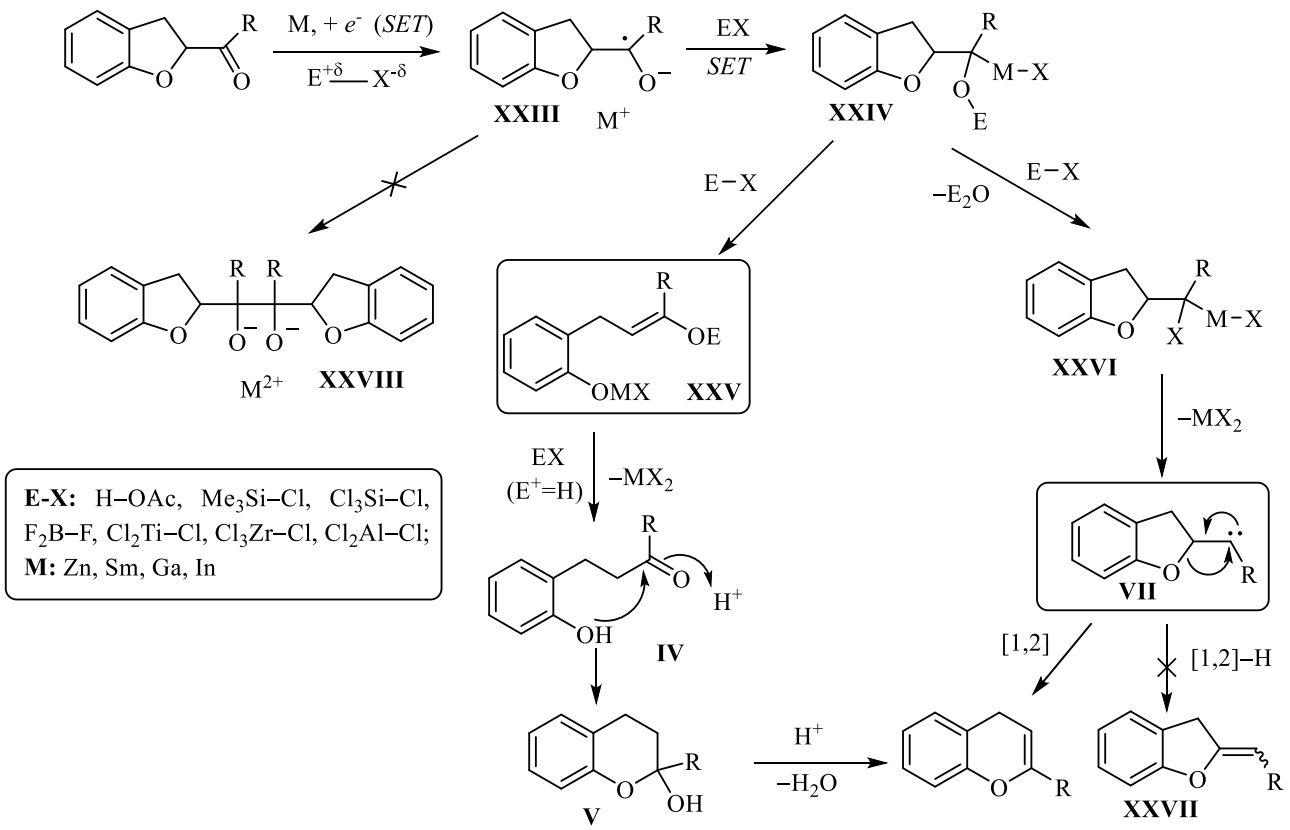

**Рис. 1**. Структура соединения **15b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 40% вероятностью

**15b** стабилизирован системой водородных связей между протонами гидроксильных групп *бис*-нафтола и хлорид-анионом, длина которых составляет 2.291 и 2.283 Å, при этом угол H···Cl···H равен 103°98′.



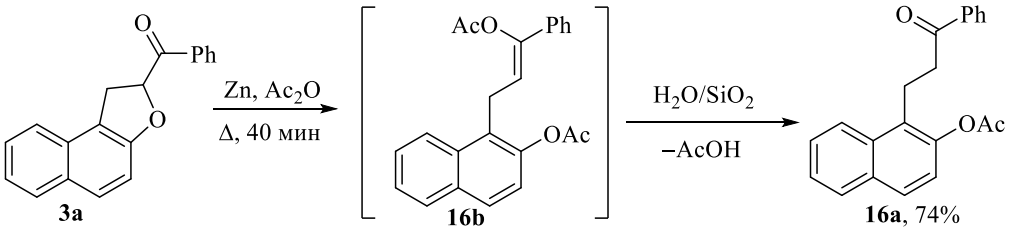

## 2.7. Обобщенный механизм перегруппировки бензаннелированных 2-ацил-2,3-дигидрофуранов в 4*H*-хромены под действием различных восстановительных систем

Обобщая экспериментальные данные по перегруппировке 2-ацил-2,3-дигидрофуранов в 4*H*-хромены под действием металлов в присутствии кислот Бренстеда или Льюиса, можно предположить, что первоначально происходит двухкратное одноэлектронное восстановление карбонильной группы дигидрофуранов через кетил-радикал **XXIII** с образованием интермедиата **XXIV**, дальнейшее превращение которого зависит от условий. Раскрытие дигидрофуранового цикла в интермедиате **XXIV** через фенолят **XXV**, протонирование которого в кислой среде с последующей кетализацией кетона **IV** и дегидратацией хроманола **V** приводит к 4*H*-хромену. В присутствии оксофильных кислот Льюиса возможно дезоксигенирование **XXIV** с образованием металлокарбеноида **XXVI**, α-элиминирование из которого галогенида металла приводит к карбену **VII**. Конечные 4*H*-хромены являются результатом 1,2-сигматропного сдвига ароксильной группы в карбене **VII**. При этом [1,2]-гидридный сдвиг с образованием метиленбензофурана **XXVII** не наблюдается. По-видимому, предпочтительное протекание 1,2-ароксильного сдвига, представляющего собой более редкий процесс по сравнению с миграцией атома водорода из β-положения обусловлено большей термодинамической устойчивостью шестичленного цикла. Потенциально возможная димеризация кетил-радикалов **XXIII** с образованием алкоголятов пинаконов **XXVIII** не наблюдается, по-видимому, по пространственным причинам.



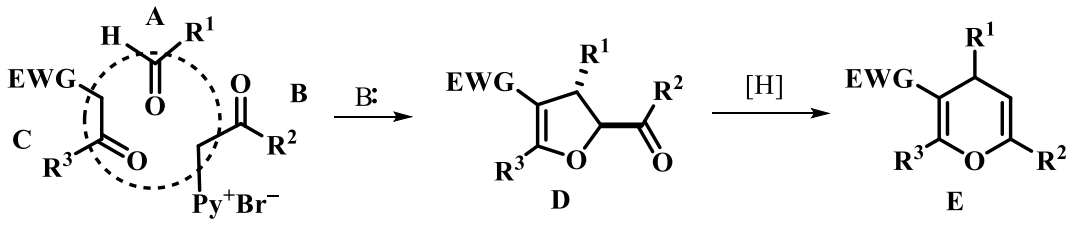

Перегруппировка димера 1,2-нафтохинон-1-метида **13** под действием Zn и TMSCl подобно восстановлению цинком в уксусной кислоте протекает не через карбен, а «силиленолят» **15a** из-за энергетической выгодности ароматизации.

При использовании комбинации Zn и $Ac_2O$ вместо восстановительной системы на основе Zn и AcOH в перегруппировке 2-бензоил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фурана **3a** был получен 1-(3-оксо-3-фенилпропил)нафталин-2-илацетат **16a** вместо 3-фенил-1*H*-бензо[*f*]хромена **8a**. Образование ацетата **16a** может происходить только в том случае, если реакция протекает через промежуточный интермедиат **XXV**, который быстро ацилируется уксусным ангидридом до ацетата енола **16b**. Однако при хроматографической очистке на силикагеле, по-видимому, происходит гидролиз эфира енола **16b** в нафтилацетат **16a**.



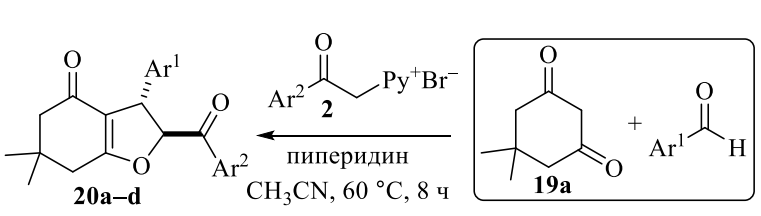

### 3.1. Синтез карбо- и гетероаннелированных 4*H*-пиранов на основе метиленактивных карбонильных соединений

Двухстадийный синтез, основанный на мультикомпонентной конденсации альдегидов **A**, предшественников илидов пиридиния **B** и метиленактивных карбонильных соединений **C** с образованием *транс*-2-ацил-2,3-дигидрофуранов **D** и их перегруппировке в замещенные 4*H*-пирановые системы **E**, представляет собой новый подход к карбо- и гетероаннелированным 4*H*-пиранам.

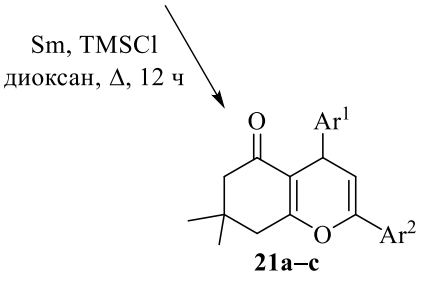



### 3.1.1. Синтезы на основе димедона

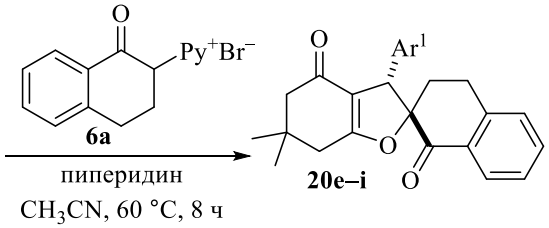
Трехкомпонентной реакцией между димедоном **19a**, ароматическими альдегидами и солями пиридиния **2,6a** синтезирован ряд *транс*-2-ацил-3-арилдигидрофуранов **20a–d** и их спироаналогов **20e–i**, восстановительной перегруппировкой которых под действием Sm и TMSCl получены 2,4-диарилтетрагидрохромен-5-оны **21a–c** и 7-арилгексагидробензоксантен-8-оны **21d–h**. В случае 2-ароил-2,3-дигидрофуранов **20a–d**, неаннелированных с ароматическим кольцом, перегруппировка не протекала под действием Zn в уксусной кислоте, а использование восстановительных систем на основе Zn и галогенидов элементов ($TiCl_3$, TMSCl, $BF_3{\cdot}Et_2O$, $ZrCl_4$) приводило к смеси неидентифицированных продуктов. В спектрах ЯМР $^1$H КССВ для протонов H-2 и H-3 2-ароил-2,3-дигидрофуранов **20a–d** лежит в пределах $^3J_{2,3}$=4.4–4.8 Гц, что характерно для *транс*-изомеров.



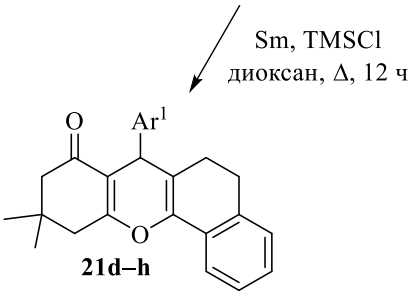

Ar$^1$=Ph: Ar$^2$=Ph (**20a**, 64%), 4-MeO-$C_6H_4$ (**20b**, 55%); Ar$^1$=4-Cl-$C_6H_4$, Ar$^2$=4-Et-$C_6H_4$ (**20c**, 51%); Ar$^1$=тиофен-2-ил, Ar$^2$=Ph (**20d**, 72%)




Ar$^1$=Ph: Ar$^2$=Ph (**21a**, 36%), 4-MeO-$C_6H_4$ (**21b**, 64%); Ar$^1$=4-Cl-$C_6H_4$, Ar$^2$=4-Et-$C_6H_4$ (**21c**, 54%)




Ar$^1$=Ph (**20e**, 58%), 4-MeO-$C_6H_4$ (**20f**, 60%), 2-F-$C_6H_4$ (**20g**, 79%), 4-Me-$C_6H_4$ (**20h**, 62%), 4-Cl-$C_6H_4$ (**20i**, 61%)




Ar$^1$=Ph (**21d**, 86%), 4-MeO-$C_6H_4$ (**21e**, 65%), 2-F-$C_6H_4$ (**21f**, 52%), 4-Me-$C_6H_4$ (**21g**, 82%), 4-Cl-$C_6H_4$ (**21h**, 72%)

### 3.1.2. Синтезы на основе 1,3-дикарбонильных соединений гетероциклического ряда

Аналогично синтезу арилбензоксантенонов **21d–h** разработан новый двухстадийный метод получения дигидронафтопиранопиронов **23a–d**, основанный на трехкомпонентной конденсации 6-метил-4-гидрокси-2-пирона **19b**, соли пиридиния **6a** и ароматических альдегидов с последующей восстановительной перегруппировкой образующихся

спирозамещенных дигидрофуранопиронов **22a–e**. Образование диастереомера спиродигидрофурана **22b** с *транс*-расположением ароматического кольца при С-3 и кетогруппы при С-2 доказано данными рентгеноструктурного анализа (рис. 2). Таким образом, трехкомпонентный синтез конденсированных 2-ацил-2,3-дигидрофуранов также протекает *транс*-диастереоселективно, как и синтез 2-ацил-2,3-дигидробензофуранов **3,5** из предшественников *о*-хинонметидов и илидов пиридиния.

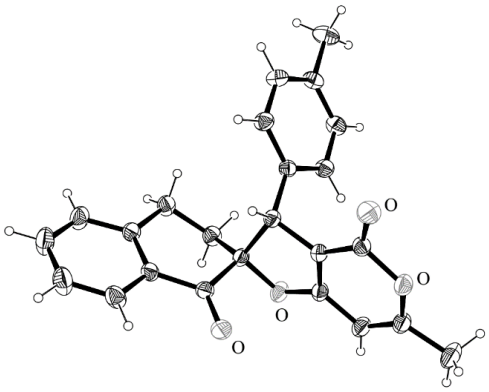
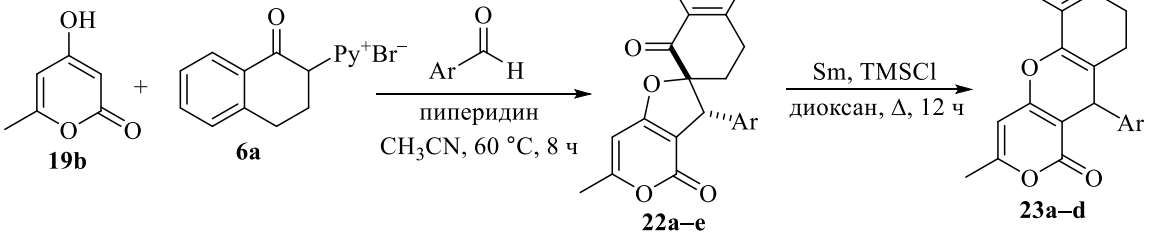


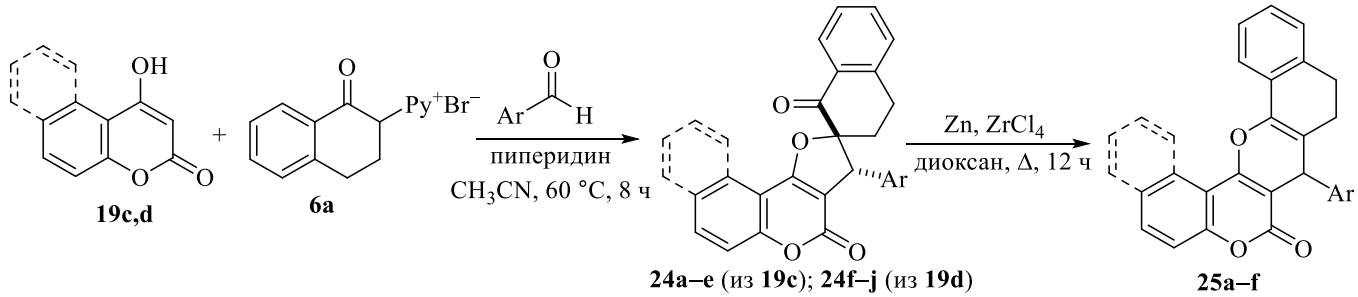
**Рис. 2**. Структура соединения **22b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 40% вероятностью




Ar=4-Cl-$C_6H_4$ (**22a**, 59%), 4-Me-$C_6H_4$ (**22b**, 52%), 3-Cl-$C_6H_4$ (**22c**, 66%), 2-F-$C_6H_4$ (**22d**, 68%), 2-Br-$C_6H_4$ (**22e**, 65%)

Ar=4-Cl-$C_6H_4$ (**23a**, 44%), 4-Me-$C_6H_4$ (**23b**, 47%), 3-Cl-$C_6H_4$ (**23c**, 43%), 2-F-$C_6H_4$ (**23d**, 60%)

При конденсации 4-гидроксикумарина **19c** или 1-гидрокси-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-она **19d** с ароматическими альдегидами и солью пиридиния **6a** были получены спиродигидрофураны **24a–j**. Дальнейшей перегруппировкой спироциклов **24a–f** под действием Zn и $ZrCl_4$ в диоксане осуществлен синтез 7-арилдигидробензохроменохроменонов **25a–f**. Использование Sm и TMSCl в качестве восстановительной системы приводило лишь к смеси неидентифицированных продуктов.




**из 19c:** Ar=Ph (**24a**, 71%), 4-Cl-$C_6H_4$ (**24b**, 72%), 4-MeO-$C_6H_4$ (**24c**, 65%), 2-F-$C_6H_4$ (**24d**, 70%), 4-Me-$C_6H_4$ (**24e**, 62%); **из 19d:** Ar=Ph (**24f**, 66%), 4-MeO-$C_6H_4$ (**24g**, 72%), 4-Cl-$C_6H_4$ (**24h**, 69%), 4-Me-$C_6H_4$ (**24i**, 65%), 3,4,5-$(MeO)_3$-$C_6H_2$ (**24j**, 74%)

**из 24a–e:** Ar=Ph (**25a**, 66%), 4-Cl-$C_6H_4$ (**25b**, 55%), 4-MeO-$C_6H_4$ (**25c**, 48%), 2-F-$C_6H_4$ (**25d**, 62%), 4-Me-$C_6H_4$ (**25e**, 72%); **из 24f–i:** Ar=Ph (**25f**, 51%)

### 4.1. Окислительные превращения 4*H*-хроменов и 1*H*-бензо[*f*]хроменов

Разработка новых методов окисления 4*H*-хроменов открывает путь к синтезу различных флавоноидов и их синтетических аналогов. При окислительной димеризации незамещенных по 1-ому положению 1*H*-бензохроменов **8a,c,f,i,l** под действием $SeO_2$ был получен ряд

спирозамещенных димеров **26a–e**, структурный фрагмент которых встречается в составе бифлавоноидов вельвичинов. Также было показано, что вместо $SeO_2$ с успехом могут быть использованы $I_2O_5$ и $MnO_2$. Строение спиродибензохромена **26a** было доказано методом РСА (рис. 3). В случае 2,4-диарил-4*H*-хроменов **10b,d** и 1,3-диарил-1*H*-бензохроменов **8m,p,q,ah,ai** окисление приводит к образованию 2-ароилбензо- **30a,b** и нафтофуранов **30c–g** в результате перегруппировки пиранового цикла. Иначе происходит взаимодействие с фенилйодозодиацетатом, которое в случае 3-фенил-1*H*-бензохромена **8a** дает 3,3′-дифенил-1*H*,1*H*′-1,2′-бибензо[*f*]хромен **31**.

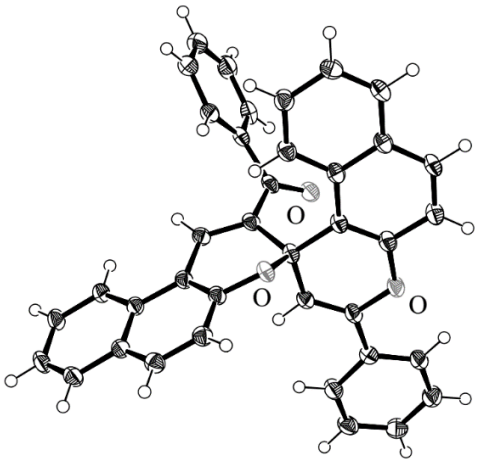
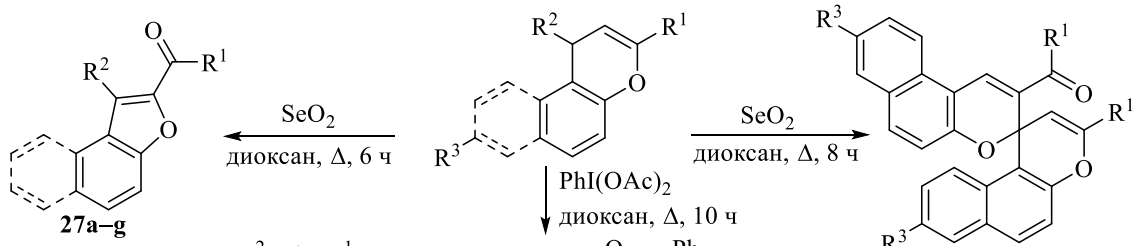


**Рис. 3**. Структура соединения **26a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 35% вероятностью



**27a–g**

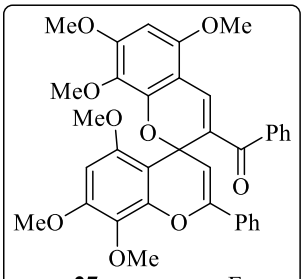
**бензофураны (из 10b,d):** $R^2$=Ph; $R^1$=4-MeO-$C_6H_4$ (**30a**, 57%), 4-Me-$C_6H_4$ (**30b**, 37%); **нафтофураны (из 8m,p,q,ah,ai): $R^1$=Ph:** $R^2$=Ph (**30c**, 80%), 4-MeO-$C_6H_4$ (**30d**, 71%), 4-Cl-$C_6H_4$ (**30e**, 84%); **$R^2$=4-MeO-$C_6H_4$:** $R^1$=4-MeO-$C_6H_4$ (**30f**, 75%), тиофен-2-ил (**30g**, 72%)

**31**, 41% (из **8a**)

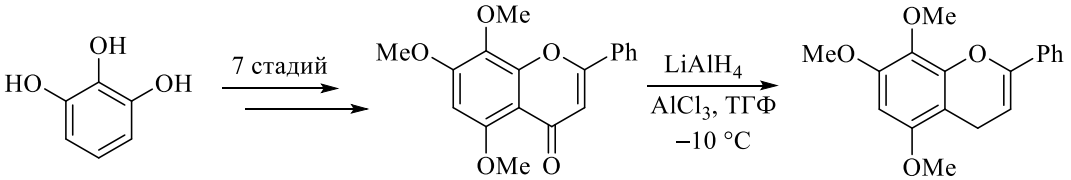
**26a–e** (из **8a,c,f,i,l**)

**$R^3$=H:** $R^1$=Ph (**26a**, 74%), 4-Et-$C_6H_4$ (**26b**, 68%), 4-Cl-$C_6H_4$ (**26c**, 71%), 1-Ad (**26d**, 65%); $R^3$=1-Ad, $R^1$=Ph (**26e**, 79%)

Обнаруженная окислительная димеризация 4*H*-хроменов позволяла надеяться осуществить синтез природного бифлавоноида вельвичина Е **27**. С этой целью из пирогаллола **28a** был осуществлен семистадийный синтез описанного в литературе 5,7,8-триметоксифлавона **28h**, дезоксигенированием которого под действием смеси $LiAlH_4$ и $AlCl_3$ получен 5,7,8-триметоксифлав-2-ен **28i**, который предполагалось использовать как предшественник бифлавоноида **27**.

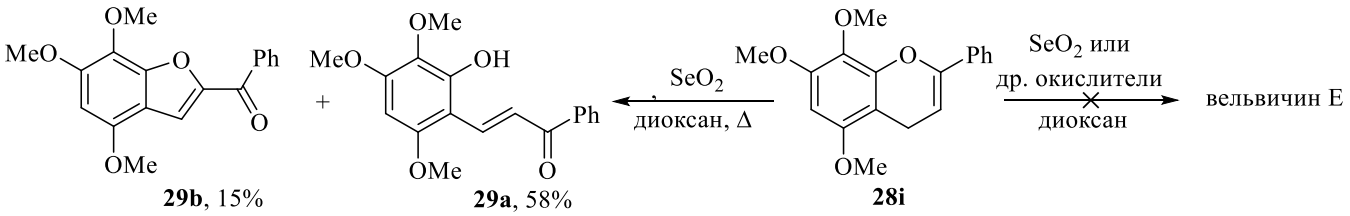


**27**, вельвичин Е (welwitschin E)



**28a** **28h** **28i**, 74%

Однако окисление 5,7,8-триметоксифлав-2-ена **28i** $SeO_2$ в кипящем диоксане не привело к ожидаемому вельвичину Е. Под действием $SeO_2$ происходило раскрытие пиранового цикла с образованием халкона **29a** и 4,6,7-триметокси-2-бензоилбензофурана **29b**.




Был проведен скрининг различных окислителей в реакции с флав-2-еном **28i**, однако в большинстве случаев основным продуктом являлся халкон **29a**, а HgO и $TeO_2$ оказались инертны. Проведение реакции при более низкой температуре также не привело к целевому продукту (табл. 4).

*Таблица 4.*

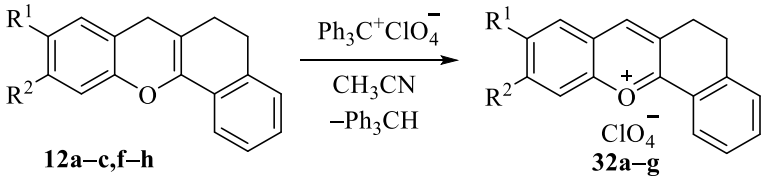
Окисление 5,7,8-триметоксифлав-2-ена **28i**[a]

| окислитель | количество экв. окислителя | продукт | выход[b], % | время реакции, ч |
|---|---|---|---|---|
| $SeO_2$, 100 °C | 1 | **29a**<br>**29b** | 58<br>15 | 4 |
| $SeO_2$, 50 °C | 1 | **29a** | 66 | 4 |
| $SeO_2$, 25 °C | 1 | **29a** | 32 | 8 |
| $I_2O_5$, 100 °C | 1 | **29a** | 61 | 1 |
| $Ag_2O$, 100 °C | 2 | **29a** | 73 | 8 |
| $MoO_3 \cdot H_2O$, 100 °C | 5 | **29a** | 70 | 15 |
| $MnO_2$, 100 °C | 5 | смесь | – | 10 |
| HgO, 100 °C | 4 | **–** | 0 | 15 |
| $TeO_2$, 100 °C | 2 | **–** | 0 | 15 |

[a] *реакция проводилась в диоксане;*
[b] *указан препаративный выход*

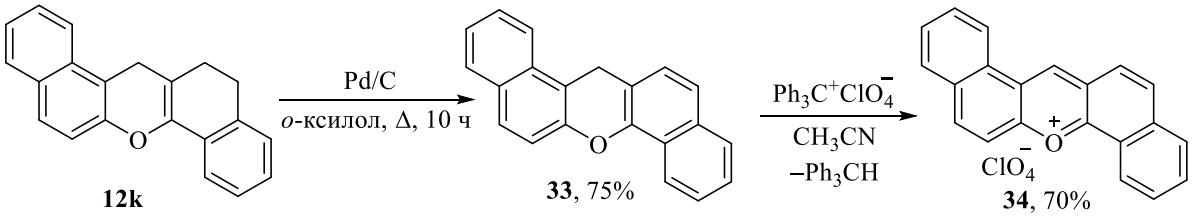
## 4.2. Реакции гидридного переноса с участием 5,7-дигидробензо-6*H*-ксантенов и их бензаналогов

Замещенные 4*H*-хромены и их бензаналоги легко окисляются с образованием бензопирилиевых солей, являющихся аналогами антоцианинов. Нами был синтезирован ряд солей 5,7-дигидробензо[*c*]ксантения **32a–g** дегидрированием 5,7-дигидробензо-6*H*-ксантенов **12a–c,f–h** под действием тритилперхлората.

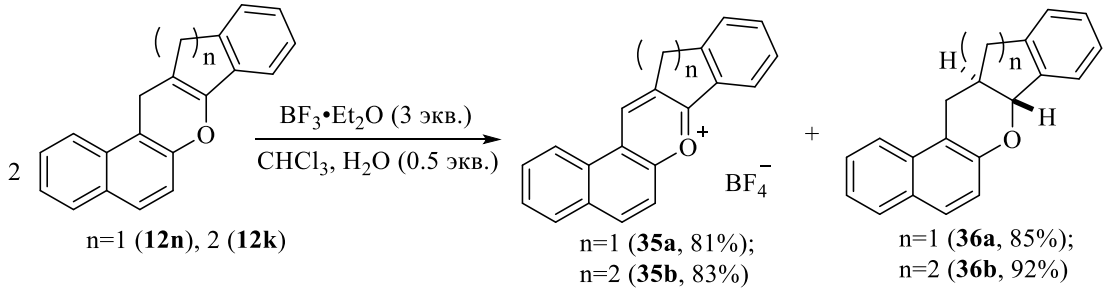



**$R^2$=H**: $R^1$=OMe (**32a**, 78%), Cl (**32b**, 75%), F (**32c**, 71%), 1-Ad (**32d**, 76%), *t*-Bu (**32e**, 73%), Ph (**32f**, 86%); $R^1$=$R^2$=Me (**32g**, 79%)

12,14-Дигидро-13*H*-дибензо[*a,h*]ксантен **12k** при кипячении в ксилоле в присутствии Pd/C подвергается дегидрированию с образованием 14*H*-дибензо[*a,h*]ксантена **33**, при дальнейшей обработке которого тритилперхлоратом была получена дибензоксантениевая соль **34**.



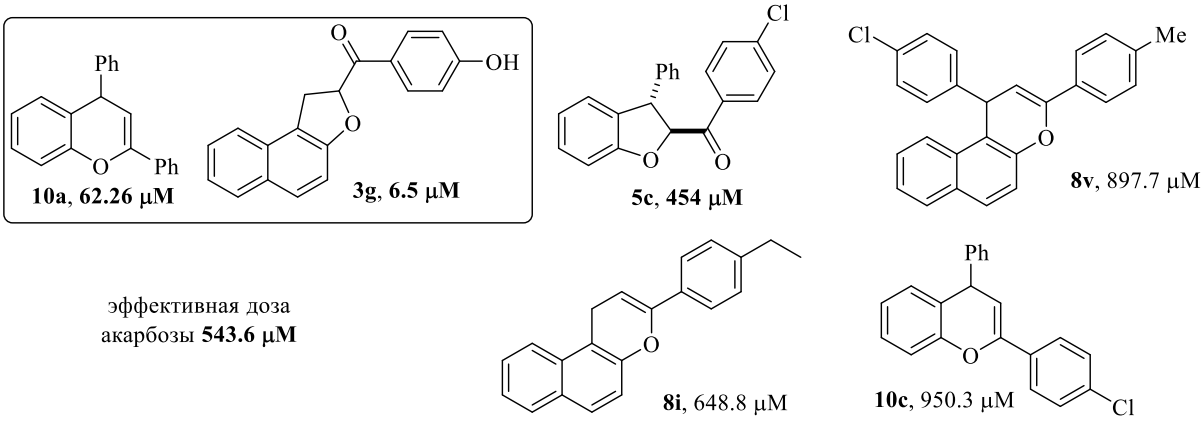

При действии избытка эфирата трехфтористого бора в присутствии воды 12,13-дигидробензоинденохромен **12n** и 12,14-дигидродибензоксантен **12k** подвергаются диспропорционированию с образованием тетрафторборатов **35a,b**, а также тетрагидробензоинденохромена **36a** и тетрагидродибензоксантена **36b** в виде *транс*-изомеров. *Транс*-конфигурация **36a,b** подтверждается тем, что протоны дигидропиранового цикла взаимодействуют друг с другом с КССВ $^3J_{7a,12a}$=10.3 Гц (для **36a**) и $^3J_{7a,13a}$=10.3 Гц (для **36b**). Добавление воды необходимо для образования аниона $BF_4^-$ из эфирата.



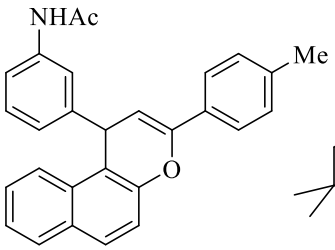

### 5.1. Исследование противодиабетической и антибактериальной активности аннелированных 2-ацил-2,3-дигидрофуранов и 4*H*-пиранов

В ходе выполнения диссертационной работы был получен массив 2-ацил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуранов **3a–ak**, 2-ацил-2,3-дигидробензофуранов **5a–j**, а также 1*H*-бензо[*f*]хроменов **8a–as** и 3-арил-4*H*-хроменов **10a–h**, которые могут представлять интерес с точки зрения биологической активности. Было проведено обширное тестирование указанных соединений на противодиабетическую и антибактериальную активности.

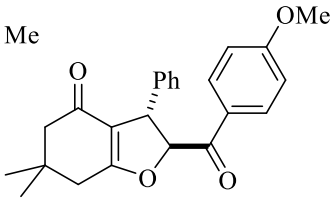
В связи с отсутствием данных по испытаниям аналогов синтезированных структур на антигликемическую активность изначально был проведен первичный отбор с целью выявления потенциально активных соединений, ингибирующих действие α-глюкозидазы. Данные испытаний *in vitro* показали, что соединения **3g**, **5c**, **8i,v**, **10a,c** обладают наибольшей активностью. В качестве стандарта использовалась акарбоза, которая применяется для профилактики сахарного диабета 2-го типа. Следует отметить, что эффективная доза 2-(4-гидроксибензоил)-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фурана **3g** и 2,4-дифенил-4*H*-хромена **10a** оказалась значительно ниже, чем у акарбозы. Более того, экспериментальные данные *in vivo* подтверждают высокую активность соединений **10a** и **3g**. При введении с пищей соединений **10a** и **3g** у лабораторных мышей уровень мальтозы в крови становился значительно ниже, чем при использовании эквивалентной дозы акарбозы.




Для ряда карбо- и гетероконденсированных 4*H*-пиранов и 2-ацил-2,3-дигидрофуранов была исследована противомикробная активность на штаммах золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*). Исследования проводились с независимым контролем, тестировалось 100 мкг вещества, в качестве стандарта использовалось 30 мкг известного антибиотика ванкомицина. Наибольшая антибактериальная активность была обнаружена у N-[3-(3-(*n*-толил)-1*H*-бензо[*f*]хромен-1-ил)фенил]ацетамида **8aa** и *транс*-2-(4-метоксибензоил)-6,6-диметил-3-фенил-3,5,6,7-тетрагидробензофуран-4(2*H*)-она **20b**. Однако зона угнетения роста штамма-возбудителя для препаратов **8aa** и **20b** оказалась ниже зоны действия ванкомицина, которая составила 28 мм.




**8aa**, 22 мм




**20b**, 21 мм

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Определены оптимальные условия перегруппировки 2-ацилдигидрофуранов в 4*H*-хромены и их бензаналоги с использованием различных восстановительных систем. Установлено, что в реакции не эффективны комбинации на основе металлов и галогенидов элементов с низкой оксофильностью ($ZnCl_2$, $CdCl_2$, $InCl_3$). Предложены новые восстановительные системы для органического синтеза: Ga в AcOH, In в AcOH, Zn с $ZrCl_4$ в диоксане. Показано, что наиболее мягкими редокс-системами являются комбинации Ga или In в AcOH, а также Zn и $TiCl_3$, а комбинации Zn с $ZrCl_4$ или $AlCl_3$ – наиболее активными.
2. Синтезирован широкий ряд 2-арил-4*H*-хроменов, 1*H*-бензо[*f*]хроменов, а также 5,7-дигидро-6*H*-бензо[*c*]ксантенов и их бензаналогов восстановительной перегруппировкой соответствующих конденсированных 2-ацил-2,3-дигидрофуранов.
3. Разработан двухстадийный метод синтеза карбо- и гетероаннелированных 4*H*-пирановых систем трехкомпонентной конденсацией активированных карбонильных соединений, альдегидов и солей пиридиния с последующей перегруппировкой 2-ацил-2,3-дигидрофуранов в 2,4-диарилхроменоны, 7-арилтетрагидробензоксантеноны, 7-арилбензопиранохроменоны и 7-арилбензохроменохроменоны.
4. Впервые осуществлен синтез спирозамещенных аналогов бифлавоноидов вельвичинов окислительной димеризацией незамещенных по 1-ому положению 3-арил(алкил)-1*H*-бензохроменов под действием $SeO_2$, $I_2O_5$ и $MnO_2$. Установлено, что окисление 3-фенил-1*H*-бензо[*f*]хромена $PhI(OAc)_2$ приводит к 3,3′-дифенил-1*H*,1*H*′-1,2′-бибензо[*f*]хромену. Показано, что при окислении 1,3-диарил-1*H*-бензо[*f*]хроменов и 2,4-диарил-4*H*-хроменов

происходит перегруппировка в 1-арил-2-ароилнафто[2,1-*b*]фураны и 3-арил-2-ароилбензофураны.

5. Установлено, что 5,7-дигидробензо-6*H*-ксантены и их бензаналоги участвуют в процессах межмолекулярного гидридного переноса с образованием солей дигидробензо[*c*]ксантения.
6. Изучение биологической активности синтезированных веществ выявило соединения, эффективно подавляющие действие α-глюкозидазы, а также обладающие умеренной активностью в отношении золотистого стафилококка.

**Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях**

***Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК***


1. Spasov A. A. Synthesis, *in vitro* and *in vivo* evaluation of 2-aryl-4*H*-chromene and 3-aryl-1*H*-benzo[*f*]chromene derivatives as novel α-glucosidase inhibitors / Babkov D. A., Osipov D. V., Klochkov V. G., Prilepskaya D. R., **Demidov M. R.**, Osyanin V. A., Klimochkin Yu. N. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2019. – V. 29. – N. 1. – P. 119–123.
2. **Демидов М. Р.** Окислительная перегруппировка 4*H*-хроменов в 2-ароилбензофураны под действием диоксида селена / Лапшина М. Ю., Осипов Д. В., Осянин В. А., Климочкин Ю. Н. // *Химия гетероцикл. соед.* – 2017. – Т. 53. – № 9. – С. 1053–1056.
3. Spasov A. A. Synthesis and biological evaluation of 2-acylbenzofuranes as novel α-glucosidase inhibitors with hypoglycemic activity / Babkov D. A., Prokhorova T. Y., Sturova E. A., Muleeva D. R., **Demidov M. R.**, Osipov D. V., Osyanin V. A., Klimochkin Yu. N. // *Chem. Biol. Drug. Des.* – 2017. – V. 90. – N. 6. – P. 1184–1189.

***Патенты, тезисы докладов и материалы конференций***

4. Патент 2597363 РФ. Способ получения 3-арил-1*H*-бензо[*f*]хроменов / Осянин В. А., **Демидов М. Р.**, Осипов Д. В., Климочкин Ю. Н. – Заявлено - 29.12.14. – Опубл. - 19.08.16.
5. Ключков В. Г. Исследование новых фенилхромановых производных в качестве ингибиторов α-глюкозидазы *in vitro* и *in vivo* / **Демидов М. Р.** // В сб. статей. «Фармация» Спецвыпуск, 24-25 апреля 2017 г – СПб.: Изд-во СПХФА, 2017, 679–682 с.
6. Osipov D. V. Zn- and Sm-Induced reductive rearrangement of 2-acyl-2,3-dihydrobenzofurans into 4*H*-chromenes / Osyanin V. A., **Demidov M. R.**, Klimochkin Yu. N. // В сб. тез. докл. 21st European Symposium on Organic Chemistry (ESOC). Vienna, Austria, 2019. – P. 468.
7. **Демидов М. Р.** Восстановительная перегруппировка спиродигидрофуранопиранонов. Синтез пиранохроменонов и их бензаналогов / Осипов Д. В., Осянин В. А., Климочкин Ю. Н. // В сб. тез. докл. II Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов». Екатеринбург, 2018. – С. 424.
8. **Демидов М. Р.** Новый метод синтеза конденсированных 4*H*-пиранов / Осипов Д. В., Осянин В. А., Климочкин Ю. Н. // В сб. тез. докл. Всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Актуальные проблемы органической химии – 2018». Новосибирск – Шерегеш, 2018. – С. 50. (*устный доклад*)
9. **Демидов М. Р.** Синтез 2-ароил-3-арил-2,3-дигидрофуранов и их перегруппировка в полифункциональные 4*H*-пираны / Осипов Д. В., Осянин В. А., Корольков К. А., Климочкин Ю. Н. // В сб. тез. докл. XXVIII Российская молодежная научная конференция с

международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург, 2018. – С. 424.

10. **Демидов М. Р.** Синтез и окислительно-восстановительные превращения 6,7-дигидро-5*H*-бензо[*c*]ксантенов / Осипов Д. В., Осянин В. А., Климочкин Ю. Н. // В сб. тез. докл. II Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». Уфа, 2017. – С. 115–116.
11. **Демидов М. Р.** Синтез и окисление диоксидом селена 4*H*-хроменов и 1*H*-бензо[*f*]хроменов / Осипов Д. В., Осянин В. А., Климочкин Ю. Н. // В сб. тез. докл. VI Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации». Чебоксары, 2017. – С. 24.
12. Осянин В. А. Реакции *о*-хинонметидов с амбифильными реагентами в синтезе кислородсодержащих гетероциклов / Осипов Д. В., **Демидов М. Р.**, Климочкин Ю. Н. // В сб. тез. докл. Второй междисциплинарный симпозиум и молодежный форум по медицинской, органической и биологической химии. Крым, 2015. – С. 70.
13. Осянин В. А. *о*-Хинонметиды как ключевые интермедиаты в синтезе кислородсодержащих конденсированных гетероциклов / Осипов Д. В., **Демидов М. Р.**, Лукашенко А. В., Климочкин Ю. Н. // В сб. тез. докл. International congress of heterocyclic chemistry «KOST-2015». Москва, 2015. – С. 159.
14. **Демидов М. Р.** Получение 2-ароил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуранов и 1*H*-бензохроменов / Осянин В. А. // В сб. тез. докл. XXIV Менделеевская конференция молодых ученых. Волгоград, 2014. – С. 52. (*устный доклад*)

Автореферат отпечатан с разрешения диссертационного совета Д 212.217.05
ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»
(протокол №8 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