

На правах рукописи

Ван Цзяин

Ван Цзяин

**Синтез фторсодержащих флаванонов и флавонов на основе трансформаций
2'-гидроксиалконов и их предшественников**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Новосибирск – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

**Научный
руководитель:**

Политанская Лариса Владимировна
доктор химических наук, заведующая
лабораторией изучения нуклеофильных и ион-
радикальных реакций НИОХ СО РАН

**Официальные
оппоненты:**

Носова Эмилия Владимировна
доктор химических наук, доцент, профессор
кафедры органической и биомолекулярной
химии ХТИ Федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования «Уральский
федеральный университет имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина»,
г. Екатеринбург

Куликова Лариса Николаевна
кандидат химических наук, доцент, доцент
кафедры органической химии факультета
физико-математических и естественных наук
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Российский университет
дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
г. Москва

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт органической
химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва

Защита состоится «06» июня 2025 г. в 09:30 часов на заседании диссертационного совета 24.1.192.02, созданного на базе НИОХ СО РАН по адресу Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИОХ СО РАН и на сайте по адресу: <http://web.nioch.nsc.ru/>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, НИОХ СО РАН, ученому секретарю диссертационного совета 24.1.192.02; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан «__» апреля 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук



Патрушев С.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Разработка новых лекарственных препаратов для лечения социально опасных заболеваний является одним из приоритетных направлений современных исследований в области здравоохранения РФ. Признанным научным подходом, направленным на решение этой задачи, служит получение больших серий новых структурных аналогов активных природных соединений, их биологический скрининг, анализ «структура – активность», выбор соединений-лидеров и их дальнейшее углубленное исследование в качестве драг-кандидатов. Флавоноиды (включая флаваноны и флавоны) представляют собой важный класс кислородсодержащих гетероциклических соединений (хромонов), которые проявляют широкий спектр разнообразной биологической активности, обладая при этом весьма примечательными свойствами пищевой ценности и терапевтической значимости для человека. Из-за присутствия хромонового фрагмента в различных фармакологически активных молекулах и натуральных продуктах, этот структурный остов считается одним из ключевых фармакофорных элементов в области разработки и открытия лекарственных средств. Наши усилия были направлены на поиск эффективных методов получения фторсодержащих производных хромонов, поскольку известно, что включение фтора в биоактивные молекулы зачастую усиливает их полезные свойства, а, следовательно, является актуальным подходом к структурной модификации таких субстанций. В настоящее время известно множество превращений, открывающих путь к флаванонам и флавонам. На протяжении многих лет ученые-синтетики искали и находили все новые и новые методики получения этих чрезвычайно востребованных структур. В то же время, использование в синтезах субстратов, содержащих несколько атомов галогенов, в частности, производных полифторфенолов, практически не изучено, что в первую очередь обусловлено электроноакцепторным влиянием атомов фтора, дезактивирующим полифторарены к взаимодействию с электрофилами. При этом значительный биологический потенциал флаванонов и флавонов позволяет предположить, что фторированные представители хромонов могут оказаться ценными объектами биологических исследований.

Цель исследования: поиск и реализация эффективных методов получения производных флаванонов и флавонов, различающихся количеством и расположением атомов фтора, в качестве объектов биологических исследований. Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи:**

- Осуществить синтез исходных соединений (2-гидроксиацетофенонов, 2'-гидроксиалконов) на основе реакций фторированных фенолов.
- Исследовать одnoreакторные взаимодействия функционализированных фторфенолов (2-гидроксиацетофенонов, силильных производных 2-гидроксиэтилбензолов) и бензальдегидов в присутствии моногидрата *пара*-толуолсульфоновой кислоты (*p*-TSA·H₂O).
- Разработать селективные подходы к получению фторированных флаванонов и флавонов путем внутримолекулярной циклизации 2'-гидроксиалконов.

- Синтезировать представительные ряды фторсодержащих фторированных флаванонов и флавонов и осуществить анализ данных по цитотоксической и противовирусной активности этих соединений в зависимости от структуры.

Научная новизна. Разработана новая эффективная методика синтеза моно- и дифторированных 2-гидроксиацетофенонов по методу Фриса с использованием трифторметансульфоновой кислоты. На основе этих соединений синтезирован широкий ряд новых замещенных 2'-гидроксихалконов, содержащих атомы фтора в обоих ароматических фрагментах А и В.

Исследовано взаимодействие фторированных фенольных производных (2-гидроксиацетофенонов, силильных производных 2-гидроксиэтилбензолов) с бензальдегидами в присутствии *p*-TSA·H₂O. В условиях одnoreакторного метода получен представительный ряд новых фторированных флаванонов, а также их 3-бензилиденовых производных, в том числе, содержащих фторированный циннамоильный фрагмент в положении 8.

Продемонстрирована возможность селективного *p*-TSA·H₂O-опосредованного синтеза фторированных флаванонов из 2'-гидроксихалконов.

Исследована трансформация фторированных 2'-гидроксихалконов в присутствии FeCl₃·6H₂O в спиртовых средах при различных температурах. Впервые показана возможность использования системы FeCl₃·6H₂O/EtOH для эффективного синтеза флаванонов. С использованием разработанного метода получен широкий ряд новых фторированных флаванонов, в том числе, содержащих MeO-группу в кольце В.

Впервые синтезирована представительная серия фторсодержащих флавонов путем окислительной циклизации 2'-гидроксихалконов в реакционной системе I₂/DMCO.

Осуществление разработанных подходов к получению широкого круга фторированных флаванонов и флавонов дало возможность провести первичный скрининг их биологических свойств. Осуществлен анализ «структура – биологическая активность». Показано, что обнаруженная коллегами из Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера ингибирующая активность ряда фторированных флаванонов и флавонов по отношению к вирусу гриппа А (H1N1) в первую очередь связана с количеством и расположением атомов фтора в хромоновом остове (кольцо А), в то время как цитотоксичность тестируемых соединений в основном определяется природой и положением заместителя (F, CF₃, OMe) в арильном фрагменте (кольцо В). Обнаружено, что дифторированные флаваноны и флавоны, с *p*-MeOC₆H₄-фрагментом обладают наиболее ярко выраженным и селективным противовирусным эффектом, что делает эти структуры перспективными для дальнейших углубленных исследований в роли драг-кандидатов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны препаративные методы синтеза ранее не описанных фторированных производных флаванонов и флавонов, с использованием которых могут быть получены ряды новых биологически активных соединений. По результатам проведенного под руководством д.б.н. В.В. Зарубаева (Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера) исследования цитотоксической и противовирусной активности фторированных производных хромонов установлено, что около 30%

протестированных соединений являются эффективными ингибиторами вируса гриппа А (H1N1), что характеризует полученную серию как перспективную для дальнейшей разработки. Выявленные закономерности взаимосвязи «структура – активность» помогут в выборе путей дальнейших модификаций этих соединений. Обнаружены высокоэффективные низкотоксичные противовирусные агенты, механизм биологического действия которых требует дальнейшего углубленного исследования.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы проводился анализ известных подходов классического органического синтеза к получению флаванонов и флавонов, адаптация существующих методик или разработка оригинальных методов получения фторированных производных, синтез представительных рядов фторсодержащих гетероциклов хромонового ряда и исследование зависимости «структура – активность» полученных соединений в качестве ингибиторов вируса гриппа А (H1N1). Выделение и очистка промежуточных и целевых соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, колоночной и препаративной тонкослойной хроматографии, перекристаллизации. Строение и чистоту полученных соединений определяли комплексом современных физико-химических методов: ЯМР на ядрах водорода, углерода и фтора, масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК спектрометрии, элементного анализа, определения интервалов температуры плавления, рентгеноструктурного анализа.

Положения, выносимые на защиту.

- Методики получения фторированных 2-гидроксиацетофенонов по реакции Фриса в присутствии TfOH.
- Метод получения фторированных флаванонов и их 3-бензилиденовых производных из функционализированных фенолов и бензальдегидов в присутствии *p*-TSA·H₂O.
- Селективные методы получения фторированных флаванонов и флавонов из 2'-гидроксиалконов в различных реакционных средах (*p*-TSA·H₂O/MeCN; FeCl₃·6H₂O/EtOH; I₂/DMCO).
- Изучение зависимости «структура – цитотоксичность/противовирусная активность» для полученных фторированных флаванонов и флавонов

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и воспроизводимостью их результатов, а также использованием современных физико-химических методов установления строения. Строение впервые полученных соединений доказано методами ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F и масс-спектрометрией высокого разрешения. Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на российских и международных научных конференциях.

Личный вклад соискателя заключается в поиске, анализе и обобщении литературных данных по теме диссертации. Автор принимал непосредственное участие в разработке плана исследования, осуществлении химических экспериментов, выделении, очистке продуктов реакции, расшифровке спектров ЯМР, интерпретации результатов химических исследований, а также осуществлял подготовку материалов к отчетам и докладам по теме диссертации. В публикациях вклад, внесенный соискателем в химическую часть исследования (выполнение

экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента), является существенным или основным.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на следующих конференциях: Всероссийской научно-практической конференции «Фторидные материалы и технологии» (Москва, 2024); Международной конференция по химии «Байкальские чтения – 2023» (Иркутск, 2023); Всероссийских молодежных научных школах-конференциях «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2022, 2024); Всероссийских научных конференциях с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2022, 2023); Международных научных студенческих конференциях МНСК (Новосибирск, 2022, 2023).

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, а также 11 тезисов докладов на российских и международных конференциях. Результаты работы докладывались на конференциях в виде устных (8) и стендовых (3) докладов.

Структура диссертации. Работа изложена на 152 страницах машинописного текста, содержит 86 схем, 29 рисунков и 57 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, результатов и выводов, списка цитируемой литературы (222 литературных источника) и 1 приложения (стр. 153–163).

Благодарности. Автор выражает признательность научному руководителю Ларисе Владимировне Политанской за постановку задач исследования, помощь в достижении научных результатов и всестороннюю поддержку. Автор благодарит соавтора Н.М. Трошкову за участие в работе, и всех сотрудников ЛИНИРР НИОХ СО РАН, в том числе Г.А. Селиванову (научного руководителя на период обучения в магистратуре НГУ) за комфортную дружескую атмосферу и отзывчивость. Особую признательность соискатель хочет выразить сотрудникам Лаборатории экспериментальной вирусологии Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера под руководством д.б.н. профессора Владимира Викторовича Зарубаева за осуществление биологических исследований противовирусной и цитотоксической активности синтезированных соединений. Автор благодарит всех сотрудников Центра спектральных исследований НИОХ СО РАН за регистрацию спектров ЯМР и предоставление физико-химических экспериментальных данных, а также д.х.н. И.Ю. Багрянскую (НИОХ СО РАН) за проведение рентгеноструктурного анализа.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **«Введении»** обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту. Глава 1 **«Обзор литературы»** состоит из трех основных частей и включает рассмотрение препаративных методов синтеза флаванонов, флавонов и данных по их биологической активности. Глава 2 **«Обсуждение результатов»** содержит результаты работы по синтезу фторированных производных хромонов и анализ взаимосвязи «структура – ингибирующая вирус гриппа А (H1N1) активность и

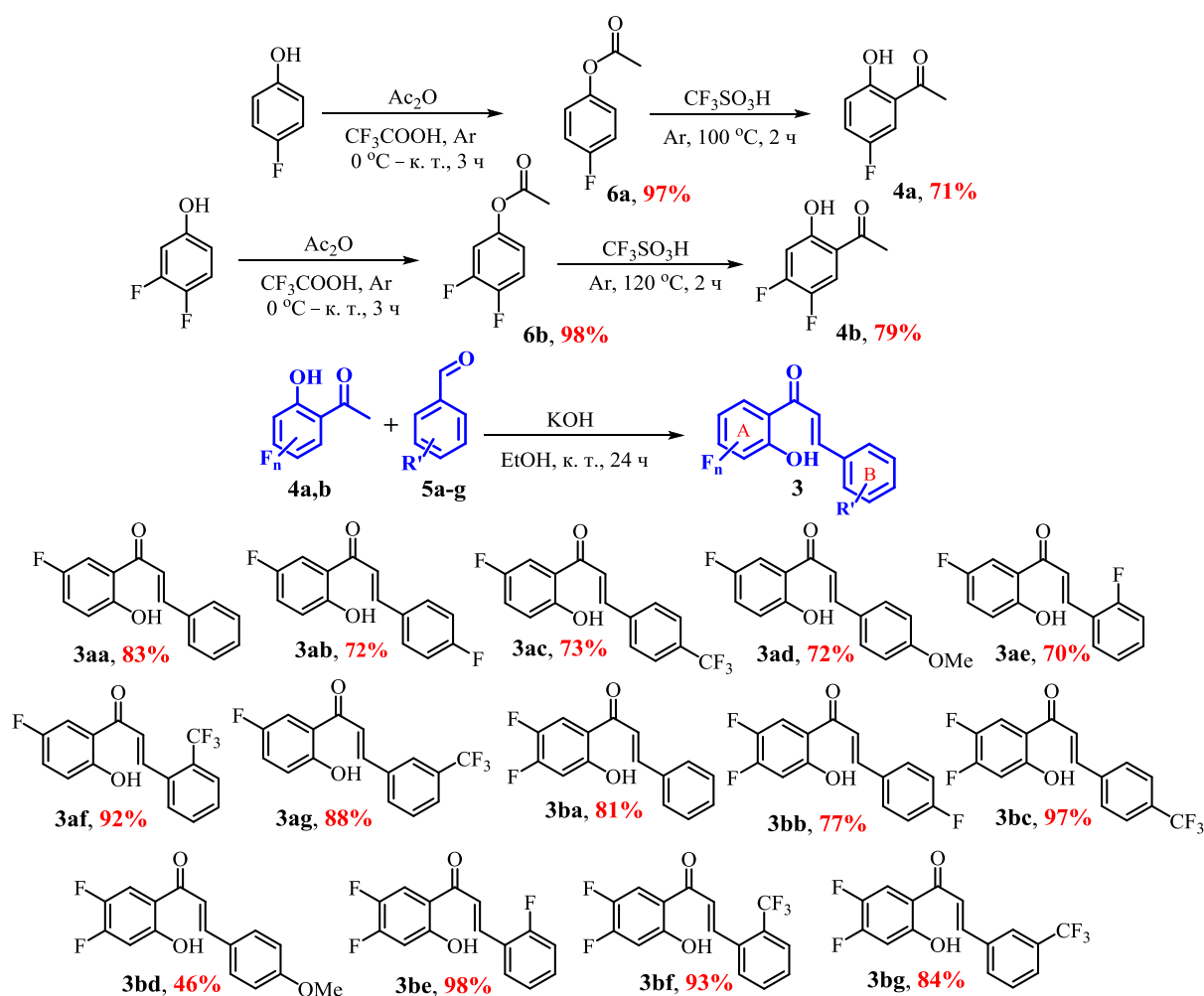
цитотоксичность». «Экспериментальная часть» содержит методики синтеза и физико-химические характеристики новых соединений. В «Приложении» представлены данные биологического скрининга производных хромона, а также копии ЯМР спектров ряда синтезированных в работе фтораренов различных классов.

Синтез фторированных предшественников целевых гетероциклов

Анализ литературных данных, касающихся методов получения флаванонов **1** и флавонов **2**, свидетельствует о том, что наиболее рациональными подходами к построению данных кислородсодержащих гетероциклов являются различные варианты циклизации 2'-гидроксиалконов **3**, либо одnoreакторные методы взаимодействия их предшественников – гидроксиацетофенонов **4** и бензальдегидов **5**. Таким образом, для осуществления цели нашего исследования – синтеза фторированных производных **1** и **2**, на первом этапе нами был получен ряд фторированных соединений **4** и **3**.

Фторсодержащие 2-гидроксиацетофеноны **4a** и **4b** были синтезированы путем ацилирования соответствующих фенолов под действием Ac_2O в CF_3COOH в атмосфере аргона и последующей перегруппировки полученных арилацетатов **6a** и **6b** в присутствии $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ при температурах 100–120 °С [1]. Их дальнейшее взаимодействие с эквимольным количеством ряда коммерчески доступных R'-замещенных бензальдегидов **5a-g** осуществляли в присутствии KOH в EtOH при к. т. Выходы продуктов реакции достигали 98% [1,2] (Схема 1).

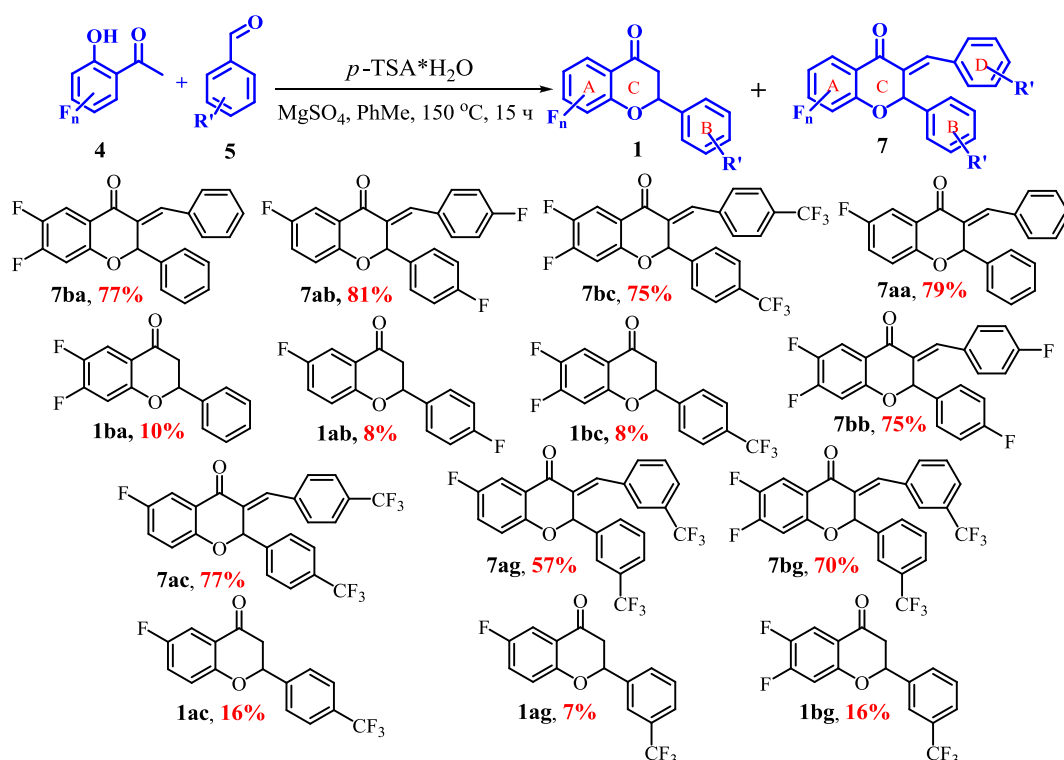
Схема 1



Исследование взаимодействия функционализированных фенолов с бензальдегидами в присутствии *p*-TSA·H₂O

Известно, что 2-гидроксиацетофеноны взаимодействуют с бензальдегидами с образованием производных флаванона в условиях одnoreакторного синтеза путем последовательных процессов конденсации и гетероциклизации. Обычно это превращение осуществляется с использованием основных реагентов, таких как: DABCO, пиперидин, DIPA, пирролидин и др. Для синтеза фторированных производных флаванона нами впервые была протестирована система *p*-TSA·H₂O/MgSO₄/PhMe/150 °C [1], использованная ранее для получения азафлаванонов. Взаимодействие субстратов **4** с 2 экв. бензальдегидов **5** осуществляли в присутствии 2 экв. *p*-TSA·H₂O и безводного MgSO₄ (3 экв.), используемого в качестве водоотнимающего агента, в толуоле при 150 °C в толстостенной колбе Шленка с завинчивающейся крышкой. В качестве основных продуктов методом препаративной ТСХ были выделены производные 3-арилиден-2-арил-хроман-4-она **7**, в то время как флаваноны **1** были получены со скромными выходами 7÷16%, что согласуется с литературными данными по реакциям 2-гидроксиацетофенонов с бензальдегидами при действии неорганических кислот (Схема 2).

Схема 2



Варьирование условий реакции не привело к повышению выхода продуктов. Установлено, что на ранних стадиях превращения в реакционной смеси помимо исходных соединений **4** и **5** присутствуют продукты **1** и **7**. Увеличение продолжительности эксперимента не приводило к селективному получению **7**, напротив, в результате осмоления реакционной массы выходы продуктов реакции в этом случае снижались. Изменение соотношения реагентов в пользу бензальдегида (соотношение 1:5) так же не привело к селективному образованию **7**, но затруднило выделение гетероциклов. Структуры всех выделенных в индивидуальном состоянии продуктов **1** и **7** были подтверждены данными ЯМР-спектроскопии на ядрах ¹⁹F, ¹H

и ^{13}C , масс-спектрометрии высокого разрешения и ИК-спектроскопии. Дополнительно был проведен рентгеноструктурный анализ соединений **7ab** и **7bc** (Рис. 1) [1]. Согласно данным РСА экзоциклическая двойная связь в кристаллах **7** имеет *E*-конфигурацию. Пространственная группа является centrosymmetrichной, кристаллы соединений **7** состоят из зеркально-симметричных пар энантиомеров. Таким образом, соединения **7** и **1** являются рацематами.

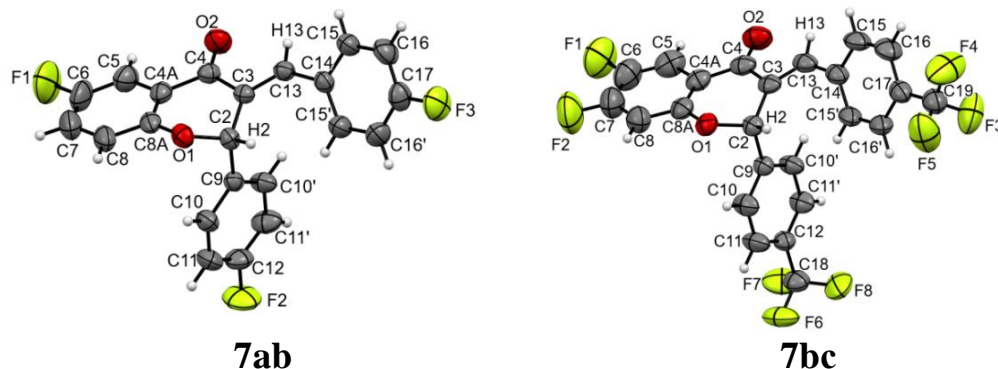
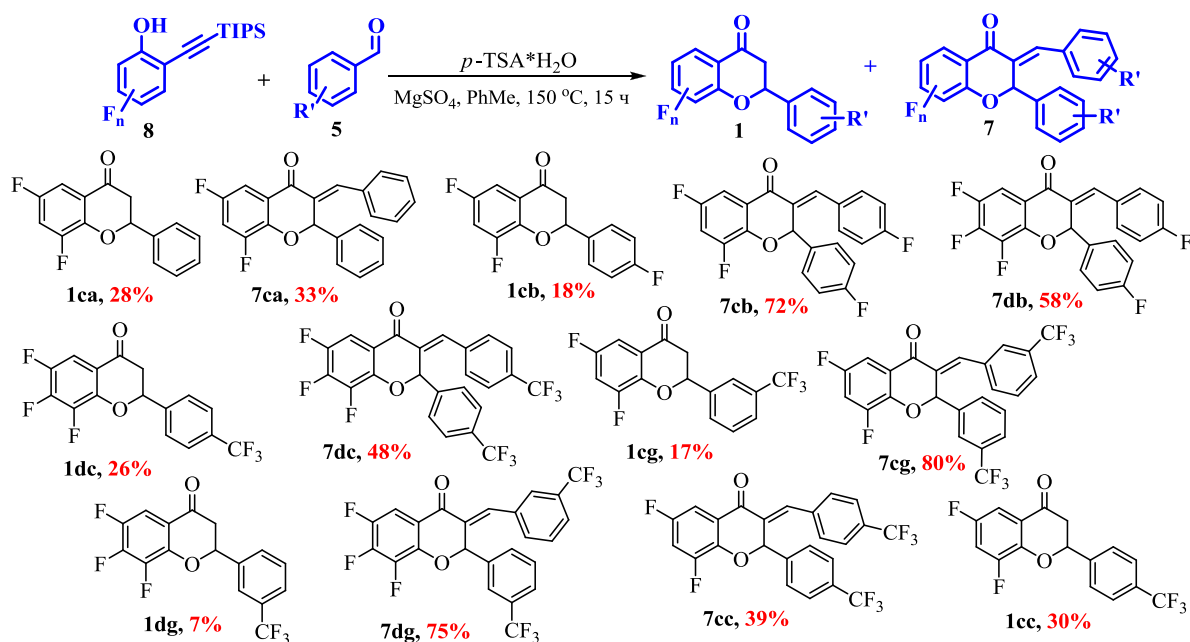


Рис. 1 Молекулярная структура соединений **7**

Наличие в ароматическом кольце фенолов двух и более атомов фтора – электроноакцепторных заместителей, особенно в *орто*- и *пара*-положениях к гидроксильной группе, делает практически невозможным получение полифторированных 2-гидроксиацетофенонов по методу Фриса. В этом случае удобнее использовать другой метод введения ацетильной группы в ароматическое кольцо полифторфенола. Ранее нами был описан подход, заключающийся в осуществлении последовательности реакций иодирования фенолов, кросс-сочетания с силильным производным ацетилена и последующим гидролизом TIPS–C≡C-фрагмента до MeC(=O)-группы действием *p*-TSA·H₂O в PhMe.

С целью расширения спектра фторированных производных **1** и **7** нами были исследованы превращения фторзамещенных 2-(триизопропилсилил)этинилфенолов **8** в присутствии бензальдегидов **5** и *p*-TSA·H₂O (Схема 3) [3].

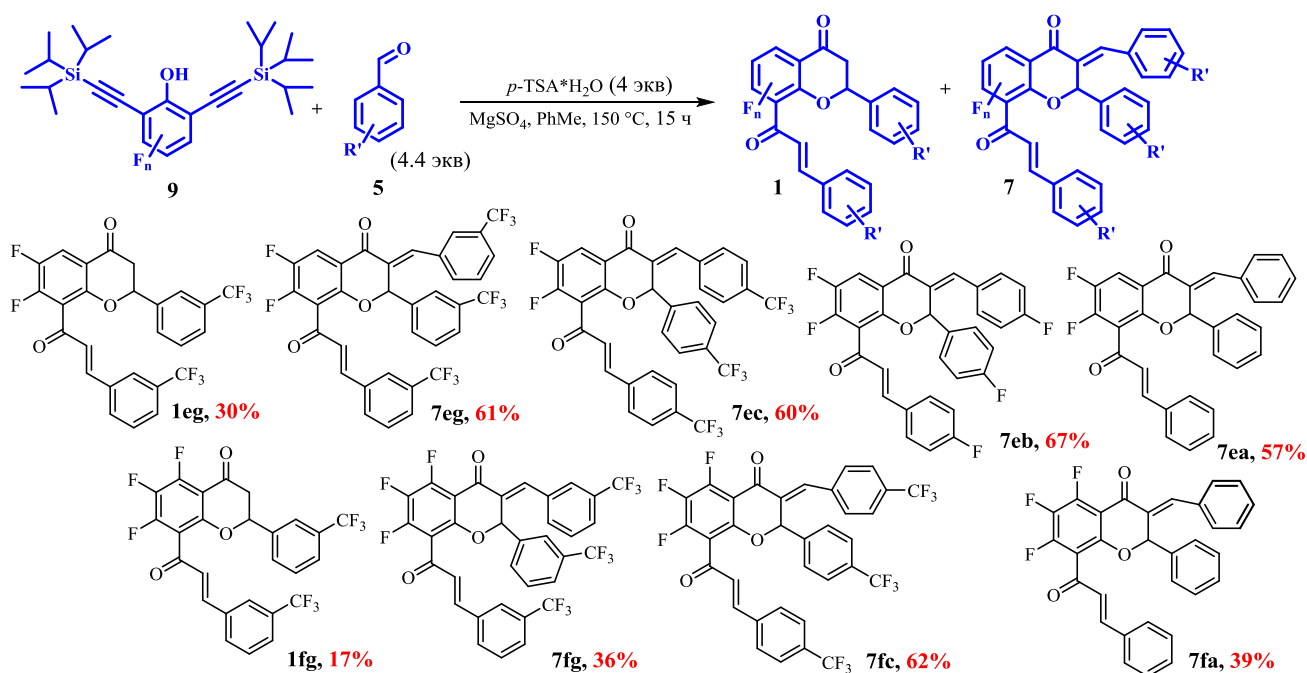
Схема 3



Полифторированные алкинилфенолы **8** взаимодействовали с избытком **5** (3 экв.) в присутствии $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2 экв.) и безводного MgSO_4 (3 экв.) в среде PhMe в атмосфере аргона при 150°C в течение 15 ч. Установлено, что продуктами реакции являются гетероциклические соединения, содержащие каркас флаванона, структура которого соответствует конденсации фторированных 2-гидроксиацетофенонов, образующихся *in situ*, с одной, двумя или тремя молекулами бенzalдегида **5**.

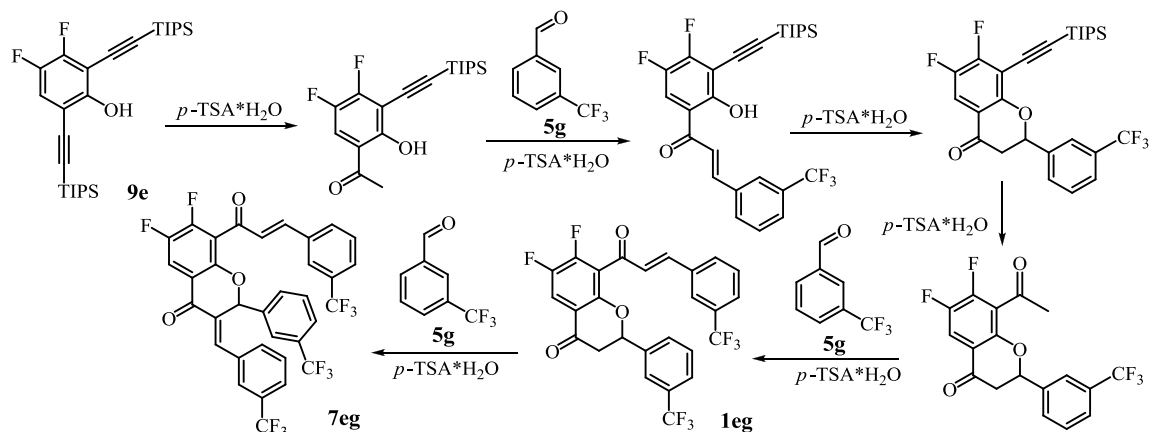
Использование полифторированных фенолов **9**, содержащих алкинильные группы в обоих *орто*-положениях к гидроксильной группе, позволило синтезировать ряд полифторированных субстратов **1** и **7** с циннамоильными заместителями в 8 положениях. При этом максимальное количество атомов фтора в одной молекуле достигало 12 (Схема 4) [3].

Схема 4



Таким образом, использование производных фенолов **8** и **9** позволило синтезировать целый ряд новых полифторированных производных **1** и **7** с другим набором атомов фтора в бензольном кольце. Вероятный путь образования производных флаванона из TIPS-замещенного этинилфенола **9e** и бенzalдегида **5g** показан на Схеме 5 [3].

Схема 5

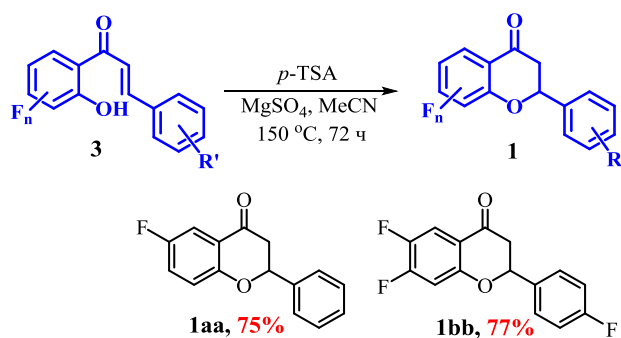


Таким образом, нами был предложен и реализован новый подход к получению широкого круга фторированных флаванонов **1** и их бензилиденовых производных **7** на основе опосредованного p -TSA·H₂O взаимодействия 2'-гидроксиалконов **4** или TIPS-этинилфенолов **8** и **9** с бензальдегидами **5**. Преимуществом этого одnoreакторного метода синтеза является отсутствие необходимости выделения промежуточных продуктов. А недостатком – невозможность остановить реакцию на стадии образования соединения **1** и недостижимость его полной конверсии в соединение **7**, что осложняет процесс выделения целевых гетероциклов **1** и **7** в индивидуальном состоянии.

Синтез фторированных флаванонов из 2'-гидроксиалконов

Для селективного получения фторированных флаванонов **1** был реализован способ, основанный на внутримолекулярной циклизации 2'-гидроксиалконов **3** в присутствии p -TSA·H₂O (Схема 6) [1]. Реакции осуществлялись в среде MeCN при добавлении MgSO₄ при температуре 150 °С (контроль за исчезновением исходного реагента методом ТСХ).

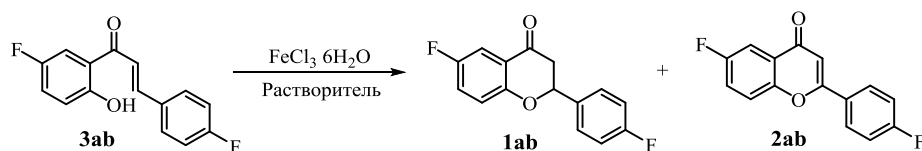
Схема 6



Целевые соединения **1aa** и **1bb** были выделены с выходами 75 и 77% соответственно. Основная сложность при очистке соединений методом препаративной ТСХ состояла в необходимости повторять эту процедуру несколько раз для избавления от следовых количеств **3**. Кроме того, предложенная нами методика селективного синтеза **1** имела те же ограничения по использованию субстратов с донорными заместителями (R' = p -OMe), что и в случае использования p -TSA·H₂O в реакции соединений **9** (**4**, **8**) с **5** [3]. В этой связи нами была продолжена работа по поиску более продуктивных методов получения фторированных флаванонов.

Известно, что FeCl₃·6H₂O используется в различных реакциях конденсации карбонильных соединений, а также применялся ранее для осуществления окислительной циклизации нефторированных 2'-гидроксиалконов. Нами была исследована возможность применения реагента FeCl₃·6H₂O для получения фторированных производных хромонов на примере циклизации 2'-гидроксиалкона **3ab**, содержащего по одному атому фтора в каждом из ароматических колец А и В [4]. Для оптимизации условий реакции были исследованы различные факторы, включая варьирование растворителя, количества реагента, продолжительности и температуры реакции (Таблица 1).

Таблица 1



№	FeCl ₃ ·6H ₂ O, экв.	Р-ритель	T, °C ^a	t, ч	3ab/1ab/2ab/др. продукты ^b
1	1.5	MeOH	80	24	1 : 3 : 0 : 0
2	1.5 ^c	EtOH	80	72	1 : 6 : 0 : 0
3	1.5 ^c	MeOH	80	72	1 : 6 : 0 : 0
4	1.5	EtOH	100	24	1 : 7.5 : 0 : 0
5	2.0 ^c	EtOH	100	72	1 : 7 : 0 : 0
6	3.5	EtOH	100	24	0 : 10 : 0 : 1
7	3.5	MeOH	100	24	0 : 10 : 0 : 1
8	3.5	EtOH	120	50	1 : 10 : 3 : 0
9	3.5	MeOH	120	50	1 : 3 : 10 : 0
10	3.5	MeOH	150	24	0 : 0 : 10 : 1

^aВнешний температурный контроль;

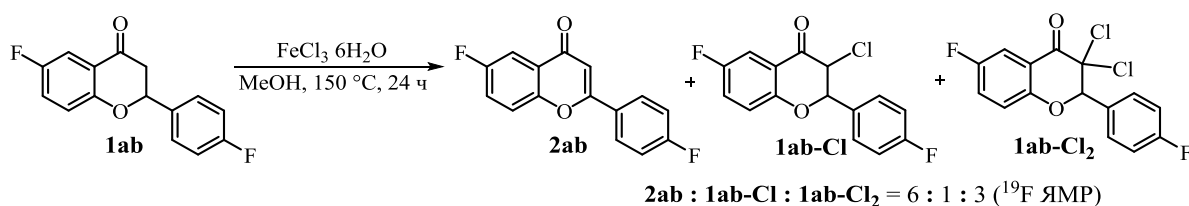
^bПо данным ¹H и ¹⁹F ЯМР спектров реакционных масс;

^cВ атмосфере Ar.

Реакции осуществлялись в толстостенном реакторе при внешнем контроле температуры. Мольные соотношения продуктов определялись на основании анализа данных ¹H и ¹⁹F ЯМР спектров реакционных масс. Было обнаружено, что путем варьирования растворителя (MeOH, EtOH) и температуры реакции (100 °C, 150 °C) можно избирательно получать один из гетероциклов хромонового ряда: флаванон **1ab** (Таблица 1, № 6) или флаван **2ab** (Таблица 1, № 10). Повышение температуры реакции приводило к увеличению содержания **2ab** по отношению к **1ab** в реакционной смеси, что особенно наглядно проявлялось в случае использования в качестве растворителя MeOH. При этом для обеспечения необходимой полноты превращения было использовано 3.5 экв. реагента.

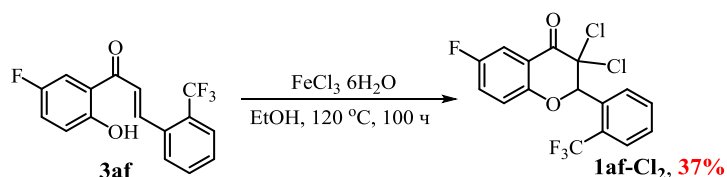
Принято считать, что превращение **3** в **2** представляет собой двухстадийный процесс. Первым этапом является циклизация халкона **3** в флаванон **1**, а вторым – окислительное дегидрирование **1** до флавана **2**. Для подтверждения этой гипотезы был проведен контрольный эксперимент. Раствор **1ab** в MeOH выдерживали в присутствии FeCl₃·6H₂O (3.5 экв) при температуре 150 °C в течение 24 ч. Согласно данным ХМС и ЯМР-спектроскопии полученная реакционная смесь состояла из 3 компонентов: флавана **2ab** (основной компонент) и, предположительно, двух флаванонов, содержащих один и два атома хлора (соединения **1ab-Cl** и **1ab-Cl₂** соответственно), в качестве минорных компонентов (Схема 7).

Схема 7



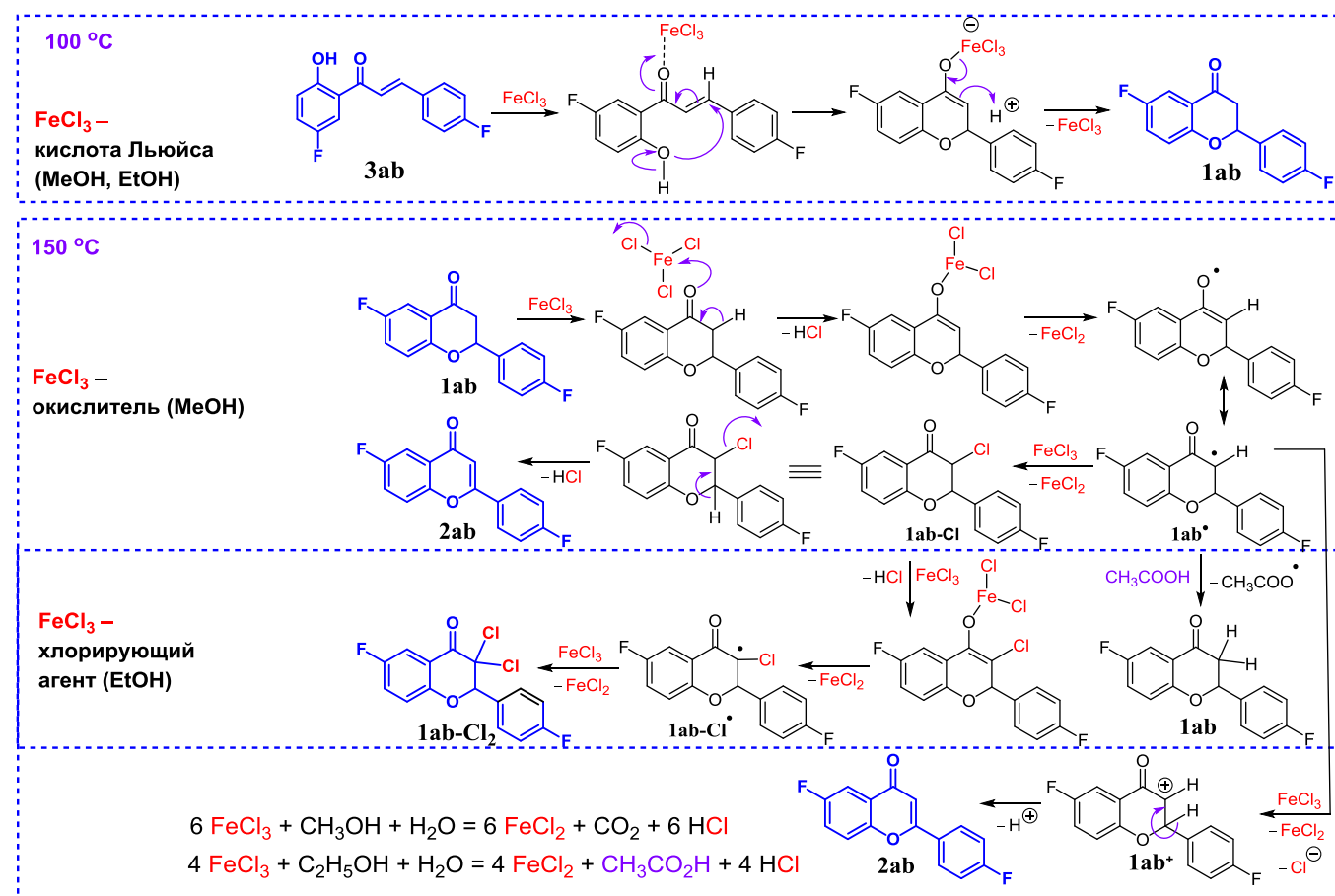
Кроме того, было обнаружено, что основным продуктом, взаимодействия 2'-гидроксиалкона **3af** с $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (3.5 экв.) при 120°C в минимальном количестве EtOH (~ 2 мл) является флаванон **1af-Cl₂**, выделенный в индивидуальном состоянии с выходом 37% (Схема 8).

Схема 8



На основании анализа всех полученных в ходе этой работы экспериментальных результатов, нами был предложен вероятный механизм образования фторированных хромонов в присутствии $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в спиртовых средах. Мы полагаем, что при температурах, не превышающих 100°C , реагент выступает исключительно в роли кислоты Льюиса, способствуя внутримолекулярной циклизации **3ab** с образованием флаванона **1ab**. При более высоких температурах $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ приобретает свойства окислителя, образуя в метиловом спирте преимущественно флавон **2ab**. В среде этилового спирта реагент выступает в роли хлорирующего агента, что приводит к преимущественному образованию хлорпроизводного флаванона **1ab-Cl₂** (Схема 9).

Схема 9

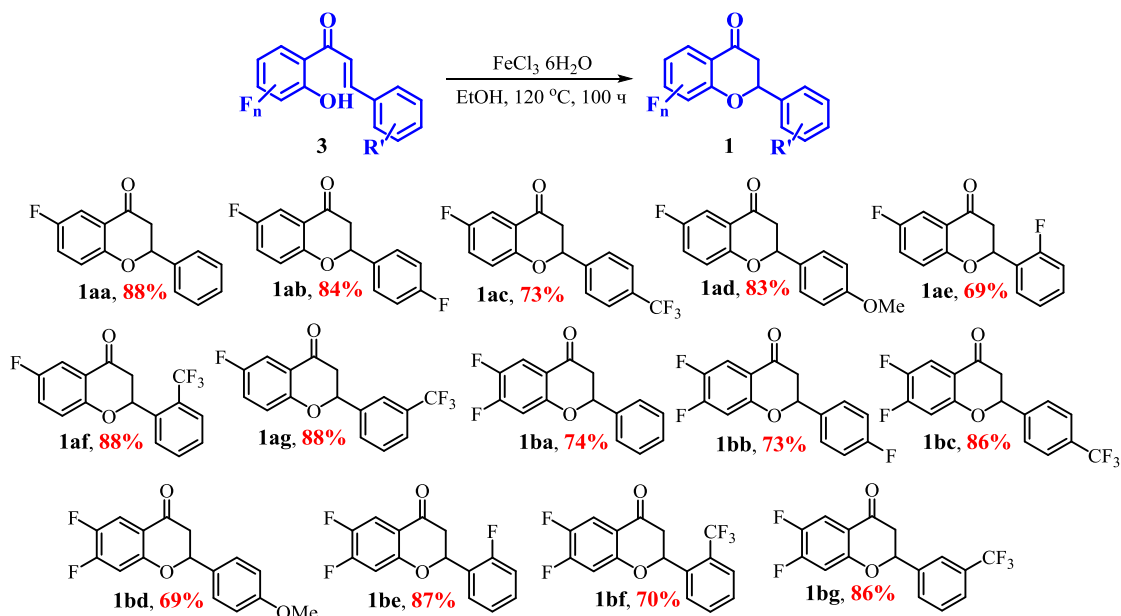


Радикальный механизм реакций, протекающих с участием $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в AlkOH при температурах от 120°C и выше, по-видимому, обуславливает образование неиндифицированных продуктов (Таблица 1, «другие продукты»).

Использование оптимизированных условий реакции (EtOH , 100°C , позволило

осуществить циклизацию фторированных 2'-гидроксиалконов **3** в целевые флаваноны **1** с высокими выходами (Схема 10). При масштабировании реакции выяснилось, что для полной конверсии сходных соединений требуется ~100 ч.

Схема 10

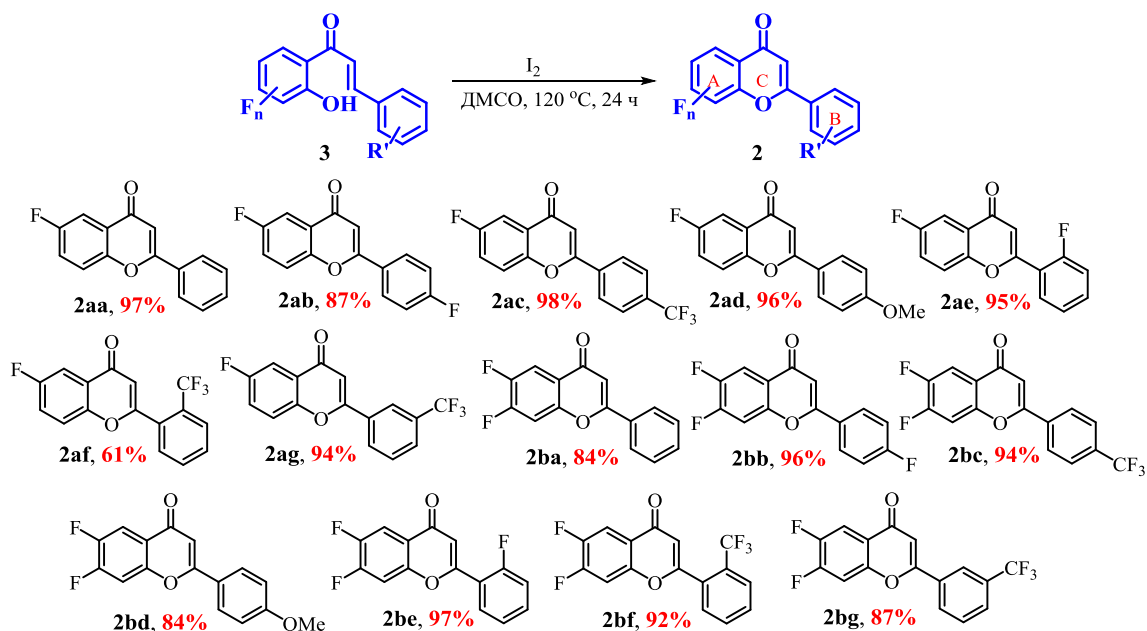


Таким образом, найденная нами реакционная система $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (3.5 экв)/EtOH/ 100°C обеспечивает эффективное получение фторированных флаванонов, содержащих как донорные (OMe), так и электроноакцепторные (F, CF_3) заместители R' в кольце В.

Синтез фторированных флавонов из 2'-гидроксиалконов

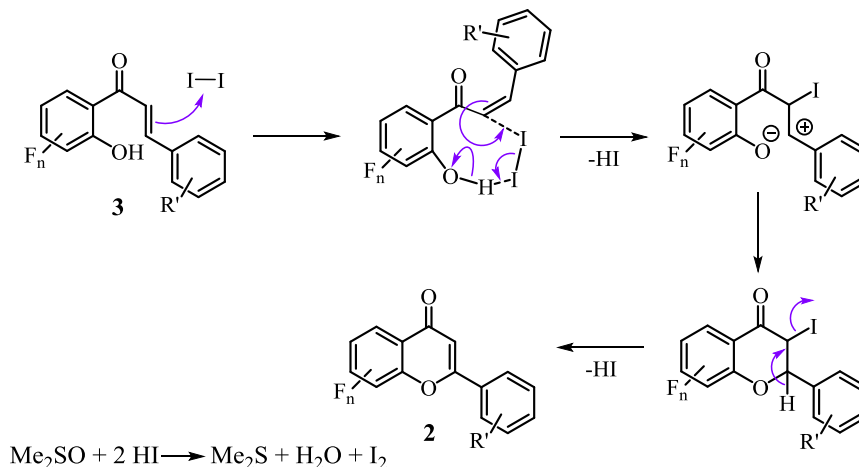
Для осуществления окислительной циклизации фторированных 2'-гидроксиалконов **3** с образованием флавонов **2** нами была использована реакционная система I_2 (0.1 экв)/ДМСО/ 100°C [2], хорошо зарекомендовавшая себя ранее в синтезе нефторированных аналогов. Целевые фторированные производные флавана **2** были выделены с выходами 61–98 % (Схема 11).

Схема 11



Предполагаемый механизм циклизации 2'-гидроксиалкона под действием I_2 в ДМСО включает стадию присоединения I^+ к двойной связи с последующей потерей HI и образованием молекулы флавона (Схема 12). Восстановление катализатора (окисление HI до I_2) осуществляется за счет расходования растворителя (восстановление Me_2SO до Me_2S).

Схема 12



Таким образом, нами были установлены закономерности протекания реакций функционализированных фторфенолов, адаптированы известные ранее и предложены новые эффективные методы направленного синтеза фторированных флавонов, флаванонов и их производных. Это позволило впервые синтезировать ряды структурно-подобных фторированных хромоновых каркасов, различающихся природой, числом и расположением заместителей в кольцах А–D. Тем самым был проложен путь к планомерному исследованию биологических свойств (цитотоксических и противовирусных) новых фторированных гетероциклических соединений и выявлению зависимостей «структура – активность».

Выявление связей «структура-активность» при анализе цитотоксических и противовирусных свойств фторированных хромонов

Несомненную ценность представляют не только разработанные методики синтеза, но и сами синтезированные в ходе проведенных исследований фторированные соединения. Поскольку фторсодержащие хромоны являются потенциально биологически активными молекулами, одним из мотивов постановки цели настоящей работы было предоставление полученных образцов структурно-подобных фторированных соединений для осуществления их первичного тестирования на цитотоксическую активность, а также способность к ингибированию вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34(H1N1) в клеточной линии MDCK¹ [1,2,4]. Для оценки цитотоксической активности и противовирусных свойств синтезированных соединений был использован МТТ-тест, на основании которого были рассчитаны значения величин CC_{50} (концентрация тестируемого вещества, вызывающая гибель 50% здоровых клеток), IC_{50} (концентрация образца, вызывающая 50%-ное ингибирование репликации вируса) и SI (индекс

¹ Исследование цитотоксической и противовирусной активности фторированных производных флаванонов и флавонов осуществлялось сотрудниками Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера под руководством д.б.н. В.В. Зарубаева.

селективности CC_{50}/IC_{50}). Активными считались производные с $SI = 10$ и выше. В качестве препаратов сравнения были использованы римантадин и осельтамивир, применяемые в современной медицинской практике для лечения гриппа.

Из анализа экспериментальных данных следует, что исследованные фторированные производные флаванонов значительно различаются по их токсическим свойствам в отношении здоровых клеток MDCK. При этом 11 из 21 соединений **1** (50%) продемонстрировали значения CC_{50} выше $100 \mu\text{M}$, что является приемлемыми значениями для дальнейших биологических тестов. В отличие от соединений **1**, бензилиденовые производные флаванонов **7** оказались гораздо более токсичными: только 7 из 21 образцов (33%) продемонстрировали значения CC_{50} от $100 \mu\text{M}$ и выше. Мы пришли к выводу, что цитотоксичность соединений **1** и **7**, по-видимому, в первую очередь связана с природой и расположением заместителя R' в кольце В (D) (определяемом строением бензальдегида **5**) и не зависит напрямую от эффекта накопления атомов фтора в кольце А (заместители R). Ранее было показано, что цитотоксичность фторированных индолов и азафлаванонов возрастает с увеличением числа атомов фтора, достигая максимума в случае перфторированных структур. Напротив, значения CC_{50} для соединений **7** напрямую не зависят от количества атомов фтора в кольце А.

Зависимость цитотоксичности флаванонов **1** и **7** от природы заместителя в кольце В (D) особенно наглядно демонстрируется на примере соединений с $R' = m\text{-CF}_3$: все 11 протестированных соединений проявили высокий уровень токсичности по отношению к здоровым клеткам. Среднее значение величины CC_{50} для них составило $\sim 33 \mu\text{M}$. При этом цитотоксичность производных флаванона, содержащих трифторметильный заместитель в *орто*- или *пара*-положении кольца В (D) ($R' = o$ - или p - CF_3) была значительно ниже, т. е. соединения не проявляли токсических свойств по отношению к здоровым клеткам MDCK. Сравнительно высокой цитотоксичностью обладали все 7 производных фторированных флаванонов, содержащие в своей структуре фенильные фрагменты ($R' = \text{H}$). Среднее значение CC_{50} для этих соединений равнялось $\sim 57 \mu\text{M}$. Исключение составил лишь флаванон **1ba** ($CC_{50} = 965 \mu\text{M}$).

Что касается проявления ингибирующей активности по отношению к вирусу гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), то 80% протестированных фторированных флаванонов **1** и **7** (34 соединения из 42) продемонстрировали значения IC_{50} от $50 \mu\text{M}$ и ниже. Наиболее активными оказались бензилиденовые производные **7cb** ($IC_{50} = 0.8 \pm 0.2 \mu\text{M}$), **7ca** ($IC_{50} = 1.7 \pm 0.3 \mu\text{M}$) и **7cg** ($IC_{50} = 1.7 \pm 0.2 \mu\text{M}$). Однако, учитывая то обстоятельство, что соединения, отбираемые в качестве потенциальных драг-кандидатов, должны обладать способностью к селективному ингибированию пораженных вирусом клеток, не затрагивая при этом здоровые ткани, основным критерием отбора биоактивных субстратов является индекс селективности (SI).

Флаваноны **1** и **7**, содержащие 2 заместителя в кольце А – атомы фтора в положениях 6 и 8, проявили наибольшую селективность в отношении вируса гриппа А (H1N1). Действительно, 6 веществ из 8 (75%) имели значение $SI \geq 10$. Введение бензилиденовых групп в 3 положение кольца С при переходе от флаванонов **1c(a,b,g)** к соединениям **6c(a,b,g)** привело к увеличению как токсичности, так и противовирусной активности, причем последняя выросла в большей степени, что в совокупности обусловило повышение селективности ингибирующего вирус гриппа

А (H1N1) эффекта: SI = 11, 6, 3 против 19, 11, 10 для **1** и **7** соответственно. Исключением из этой тенденции являлось соединение **1cc**, содержащее *p*-CF₃-группу в кольце В: его противовирусная активность была выше по сравнению с таковой для производного **7cc**: SI = 150 против 24 соответственно. Таким образом, флаванон **1cc**, обладающий низкой токсичностью и высокой противовирусной активностью, оказался наиболее селективным среди всех протестированных соединений (SI=150). Еще одним флаваноном, продемонстрировавшим выдающийся противовирусный эффект, являлось соединение **1bd**, содержащее два атома фтора в положениях 6 и 7 кольца А и *p*-OMe-группу в кольце В. Оно сочетало низкую токсичность (CC₅₀ > 1035 μM) с высокой противовирусной активностью (IC₅₀ = 11 ± 2 μM), что в совокупности привело к значительной селективности: SI = 91.

Результаты биологических испытаний фторированных флавонов **2** свидетельствуют о том, что эти соединения, в целом, обладают более низкой токсичностью по отношению к здоровым клеткам, чем фторированные флаваноны **1** и **7**: 12 из 14 соединений **2** (86%) продемонстрировали значения CC₅₀ > 100 μM. Наибольшую токсичность продемонстрировали соединения **2ag** и **2ba** с R' = *m*-CF₃ и H соответственно. Это подтверждает сделанные нами ранее выводы о том, что:

а) цитотоксичность фторированных 2-Ar-замещенных производных хромона определяется в основном природой и расположением заместителя R' в кольце В (D) и не связана напрямую с количеством атомов фтора в кольце А (заместители R);

б) наибольший цитотоксический эффект, как правило, проявляют соединения с R' = *m*-CF₃ или H.

Было обнаружено, что флавоны **2**, содержащие два атома фтора в кольце А, в целом, обладают более выраженной (селективной) противовирусной активностью по сравнению с их монофторированными по кольцу А аналогами. Только одно из семи протестированных соединений с 1 атомом F в кольце А – флаван **2ab** проявил выраженный противовирусный эффект (IC₅₀ = 8 ± 1 μM, SI = 14). Среди всех протестированных флавонов с двумя атомами фтора в кольце А соединения **2ba**, **2bb**, **2bd** и **2bg** (4 из 7, 57%) проявили селективный противовирусный эффект (SI ≥ 10). Из них наиболее ярко выраженный противовирусный эффект продемонстрировали соединения **2bd** (R' = *p*-OMe; SI = 57) и **2ba** (R' = H; SI = 38).

Структуры синтезированных нами фторированных флаванонов и флавонов, продемонстрировавших наиболее выраженный противовирусный эффект (характеризующийся величинами SI), представлены на Рис. 2.

Примечательно, что структурно подобные соединения **1bd** и **2bd**, различающиеся только наличием или отсутствием двойной связи в бензоаннелированном гетероциклическом фрагменте (кольце С), показали низкий уровень токсичности (значения CC₅₀ для них составили >1035 и >1042 μM, соответственно) и высокую противовирусную ингибирующую активность (IC₅₀ = 11 ± 2 и 18 ± 2 μM). Соединения **1cc** и **7cc**, различающиеся лишь строением кольца С, проявили схожие биологические свойства: низкую токсичностью (**7cc** оказался токсичнее **1cc**) и высокий противовирусный потенциал (IC₅₀ = 6 ± 1 и 12 ± 3 μM, для **1cc** и **7cc** соответственно).

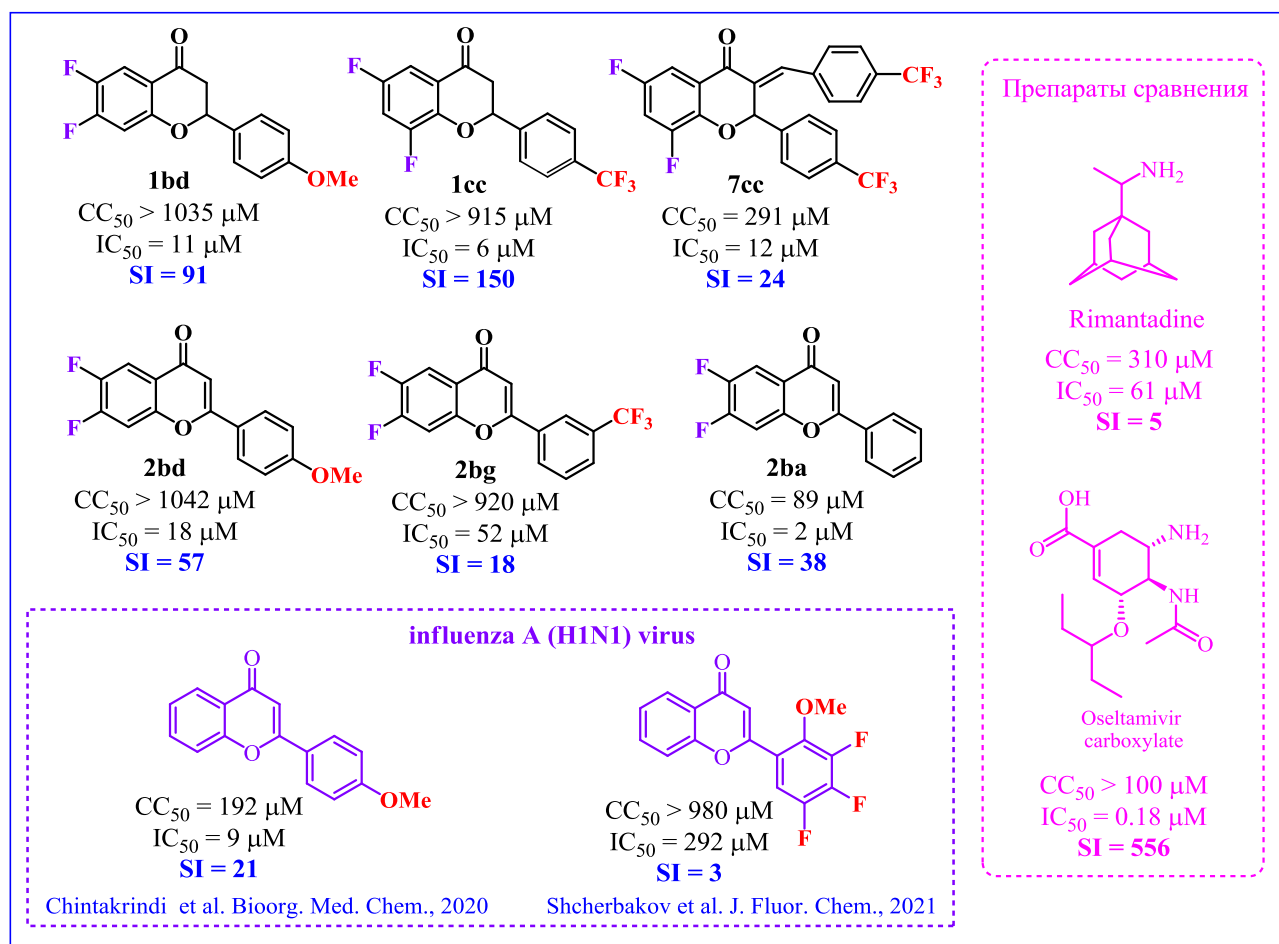


Рис. 2 Структуры соединений-лидеров.

В отличие от описанных выше соединений, флавои **2ba** характеризовался сравнительно высокой токсичностью ($CC_{50} = 89 \pm 7 \mu\text{M}$), но при этом продемонстрировал практически самый лучший среди всех 56 протестированных образцов фторированных хромонов показатель ингибирующей вирус гриппа активности ($IC_{50} \sim 2 \mu\text{M}$), аналогичный таковому для еще более токсичного флавои **2ag** ($R' = m\text{-CF}_3$).

Сопоставление полученных результатов с литературными данными указывает на перспективность выбранного нами подхода к модификации биологически важных производных хромои путем введения атомов фтора в кольцо А (Рис. 2). Так, нефторированный флавои, содержащий *p*-ОМе-заместитель в кольце В, являлся одним из наиболее активных и селективных ингибиторов вируса гриппа ($SI = 21$) по сравнению со своими структурными аналогами ($R = \text{H}$, $R' = m\text{-Cl}$, $p\text{-Cl}$, $m\text{-OMe}$) (Chintakrindi et al. Bioorg. Med. Chem., 2020, V. 28, 115191). Соединение **2bd** из нашей библиотеки, также имеющее $R' = p\text{-OMe}$, обладало еще более выраженной селективностью по отношению к вирусу гриппа, а именно $SI = 57$, благодаря наличию в кольце А двух атомов фтора в положениях 6 и 7. Таким образом, введение атомов фтора в бензольное кольцо А флавои оказало положительное влияние на противовирусные свойства этого гетероцикла. Флавои, нефторированный по кольцу А, но содержащий помимо *o*-ОМе группы в кольце В дополнительно три атома фтора, по данным исследования (Shcherbakov et al. J. Fluor. Chem., 2021, V. 249, 109857) не проявил заметного противовирусного эффекта (Рис. 2).

Таким образом, наши исследования зависимости «структура-активность» свидетельствуют о том, что селективность обнаруженной ингибирующей активности фторированных флавонов и флаванонов по отношению к вирусу гриппа А (H1N1), по-видимому, связана в первую очередь с количеством атомов фтора в кольце А, в то время как их содержание в кольце В играет менее важную роль. При этом гетероциклы, содержащие два атома фтора в кольце А, в целом, обладают более избирательным противовирусным эффектом по сравнению с их менее и более фторированными аналогами.

Важно отметить, что использованный в исследовании синтезированных нами образцов штамм вируса гриппа А (H1N1) устойчив к римантадину, противовирусному препарату на основе адамантана (Рис. 2). Поскольку соединения **1cc**, **1bd**, **2bd** и **2ba** оказались более эффективными против этого вируса, можно предположить, что их клеточная мишень отличается от таковой для римантадина или, по крайней мере, они способны преодолевать устойчивость данного штамма вируса к противогриппозным препаратам на основе адамантана. При этом противовирусный эффект фторированных флаванонов и флавонов значительно уступает таковому для осельтамивира – наиболее успешному на сегодняшний день фармакологическому препарату, активно используемому в медицинской практике для лечения различных вирусных инфекций. Как у всех РНК-содержащих вирусов, в геноме вируса гриппа часто наблюдаются мутации, что приводит к быстрой селекции штаммов, устойчивых к лекарствам. Поэтому так важен поиск новых органических платформ, на базе которых могут быть созданы эффективные противовирусные препараты нового поколения. В этой связи, по нашему мнению, представляется целесообразным продолжить дальнейшие углубленные биологические исследования фторированных производных хромонов для расшифровки конкретной мишени и механизма действия соединений, проявивших наиболее выраженную противовирусную активность (Рис. 2).

Результаты и выводы

1. Исследована трансформация фторсодержащих фенилацетатов в среде трифторметансульфоновой кислоты. Установлена эффективность данной реакционной системы для получения фторированных 2-гидроксиацетофенонов по методу Фриса.

2. Впервые осуществлен синтез широкого ряда 2'-гидроксиалконов, содержащих 1 или 2 атома фтора в кольце А и заместители F, CF₃, OMe в кольце В реакцией 2-гидроксиацетофенонов с бензальдегидами.

3. Изучено взаимодействие фторированных 2-гидроксиацетофенонов с серией бензальдегидов в реакционной системе *p*-TSA·H₂O/толуол/MgSO₄/150 °С, установлено, что основными продуктами превращения являются 3-бензилиденные производные флаванона.

4. Показана возможность использования полифторированных силильных производных 2-гидроксиэтилбензолов в качестве предшественников образующихся *in situ* 2-гидроксиацетофенонов в домино-реакциях с бензальдегидами в присутствии *p*-TSA·H₂O. Установлено, что данный подход открывает путь к синтезу полифторированных по кольцу А флаванонов, их 3-

бензилиденовых производных, а также 8-циннамоилзамещенных хромонов (при наличии двух алкинильных заместителей в исходных фенолах).

5. Исследована трансформация фторированных 2'-гидроксиалконов в присутствии $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в спиртовых средах при различных температурах. Впервые продемонстрирована возможность использования каталитической системы $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} / \text{EtOH} / 100^\circ\text{C}$ для селективного синтеза фторированных флаванонов.

6. Показана эффективность реакционной системы I_2 / DMCO для осуществления окислительной циклизации фторированных 2'-гидроксиалконов, ведущей к образованию флавонов.

7. С использованием разработанных методов впервые синтезированы представительные ряды структурно подобных фторированных производных флаванона и флавона для их дальнейшего исследования и выявления зависимостей «структура – активность». Установлено, что проявляемая производными хромонов цитотоксичность по отношению к здоровым клеткам MDCK в первую очередь определяется природой и расположением заместителя в кольце В, в то время как селективность обнаруженной ингибирующей активности гетероциклов (SI) по отношению к вирусу гриппа А (H1N1), по-видимому, связана с количеством атомов фтора в кольце А.

Основное содержание диссертации изложено в публикациях:

Список статей в рецензируемых журналах:

- [1] Troshkova N., Politanskaya L., Bagryanskaya I., Chuikov I., Wang J., Ilyina P., Mikhalski M., Esaulkova Ia., Volobueva A., Zarubaev V. Fluorinated 2-arylchroman-4-ones and their derivatives: synthesis, structure and antiviral activity // Mol. Divers. – 2024. – V. 28. – P. 3635–3660.
- [2] Troshkova N., Politanskaya L., Wang J., Niukalova M., Khasanov S., Esaulkova Ia., Zarubaev V., Boltneva N., Rudakova E., Kovaleva N., Serebryakova O., Makhaeva G., Valuiskey N., Ibragimova U., Litvinov R., Babkov D., Usenov K., Chertenkov M., Pokrovsky M., Cheresiz S., Pokrovsky A. Efficient synthesis and evaluation of therapeutic potential of fluorine containing 2-arylchromen-4-ones // Mol. Divers. – 2024. – DOI: 10.1007/s11030-024-10925-6.
- [3] Politanskaya L., Wang J., Troshkova N., Chuikov I., Bagryanskaya I. One-pot synthesis of fluorinated 2-arylchroman-4-one derivatives from 2-(triisopropylsilyl)ethynylphenols and aromatic aldehydes // J. Fluor. Chem. – 2020. – V. 263. – P. 110045.
- [4] Wang J., Politanskaya L., Selivanov B., Esaulkova Ia., Volobueva A., Zarubaev V., $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -Mediated cyclization of fluorinated 2'-hydroxychalcones in alcohol medium into flavanones with antiviral activity // J. Fluor. Chem. – 2024. – V. 280. – P. 110371.

Конференции, на которых представлены материалы диссертации:

1. **J. Wang**, Л.В. Политанская. Взаимодействие ацетиленового производного 2,4-дифторфенола с бензальдегидами в присутствии моногидрата пара-толуолсульфокислоты. Сборник тезисов Всероссийской молодежной научной

- школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии-2022». Кемеровская обл., п. Шерегеш, Россия, 20–26 марта 2022 г., с. 61 (устный доклад)
2. **J. Wang**. Разработка подходов к получению фторсодержащих производных 2-арилхроман-4-онов. Материалы 60-ой Международной научной студенческой конференции МНСК-2022. Новосибирск, Россия, 10–20 апреля 2022 г., с. 95 (устный доклад)
 3. **J. Wang**, Л.В. Политанская. Исследование трансформаций фторированных 2-гидроксиалконов под действием $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в спиртовых средах. Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Фторидные материалы и технологии». Москва, Россия, 15–19 апреля 2024 г., с. 195 (стендовый доклад)
 4. **Ц. Ван**. Синтез и оценка противовирусной активности фторированных производных хромона. Материалы 61-ой Международной научной студенческой конференции МНСК-2023. Новосибирск, Россия, 17–26 апреля 2023 г., с. 80 (устный доклад)
 5. **Н.М. Трошкова**, **J. Wang**, И.Ю. Багрянская и Л.В. Политанская. Синтез фторированных производных 2-арилхроман-4-она. Сборник тезисов Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии». Новосибирск, Россия, 12–14 сентября 2022 г., с. 73 (устный доклад)
 6. **Н.М. Трошкова**, **J. Wang**, В.В. Зарубаев, П. Ильина, М. Михальский, А.С. Волобуева, И.Ю. Багрянская, И.П. Чуйков, Л.В. Политанская. Синтез, структура и противовирусная активность фторсодержащих 2-арилхроман-4-онов и их производных. Сборник тезисов Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии». Новосибирск, Россия, 26–30 июня 2023 г., с. 102 (устный доклад)
 7. **Н.М. Трошкова**, **J. Wang**, **Л.В. Политанская**. Синтез новых фторсодержащих 2-арилхромен-4-онов. Сборник тезисов Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии». Новосибирск, Россия, 26–30 июня 2023 г., с. 158 (устный доклад)
 8. **Л.В. Политанская**, **Н.М. Трошкова**, **J. Wang**. Синтетические подходы к фторированным производным хромона на основе трансформаций 2-гидроксиацетофенонов. Сборник тезисов Международной конференции по химии «Байкальские чтения – 2023». Иркутск, Россия, 4–8 сентября 2023 г., с. 189 (стендовый доклад)
 9. **Н.М. Трошкова**, **Л.В. Политанская**, **J. Wang**, В.В. Зарубаев, П.А. Ильина, М.Г. Михальский, А.С. Волобуева, И.П. Чуйков, И.Ю. Багрянская. Синтез и противовирусные свойства фторированных производных хромона. Сборник тезисов Международной конференции по химии «Байкальские чтения – 2023». Иркутск, Россия, 4–8 сентября 2023 г., с. 206 (стендовый доклад)
 10. **Л.В. Политанская**, **Н.М. Трошкова**, **J. Wang**, В.В. Зарубаев, А.С. Волобуева, Я.Л. Есаулкова. Разработка методов синтеза и исследование противовирусной активности фторсодержащих хромонов. Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Фторидные материалы и технологии». Москва, Россия, 15–19 апреля 2024 г., с. 188 (устный доклад)

11. Н.А. Каверов, **J. Wang**, Л.В. Политанская. Синтез фторированных производных 3-арил-2-гидроксиацетофенонов. Сборник тезисов Всероссийской молодежной научной школа-конференции «Актуальные проблемы органической химии-2024». Кемеровская обл., п. Шерегеш, Россия, 15–21 марта 2024 г., с. 115 (устный доклад).

Список работ автора не по теме диссертации

1. L. Gurskaya, L. Politanskaya, **J. Wang**, P. Ilyina, A. Volobueva, V. Zarubaev. Efficient synthesis of novel fluorinated phenanthridin-6(5*H*)-one derivatives and in vitro evaluation of their antiviral activity. // J. Fluorine Chem. – 2024. – V. 274. – 110240.
2. G.A. Selivanova, A.D. Skolyarova, **J. Wang**, E.V. Karpova, I.K. Shundrina, I.Yu. Bagryanskaya, E.V. Amosov. Azo dyes containing 1,3,4-thiadiazole fragment: synthesis, properties. // New J. Chem. – 2022. – V. 46. – P. 1929–1942