

На правах рукописи



Соколов Дмитрий Николаевич

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ

(02.00.03 - органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск 2012

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

Научный руководитель: доктор химических наук,
Салахутдинов Нариман Фаридович

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор **Базарнова Наталья Григорьевна**
ФГБОУ ВПО Алтайский государственный университет
кандидат химических наук,
с.н.с. **Самсонов Владимир Анатольевич**
ФГБУН Новосибирский институт органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

Ведущая организация: ФГБУН Институт органической химии Уфимского
научного центра Российской академии наук (г. Уфа)

Защита состоится « 2 » ноября 2012 г. в 9¹⁵ часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук



Петрова Тамара Давыдовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Изучение свойств природных растительных метаболитов является одним из главных занятий ученых со времен зарождения химии как науки. Использование растительных метаболитов в качестве исходных соединений для создания новых биологически активных агентов – приоритетное направление современной медицинской химии. Одним из доступных растительных метаболитов является усниновая кислота (УК), впервые выделенная из лишайников более чем полтора века назад. Лишайники различных видов продуцируют лево- и правовращающие энантиомеры УК с высокой оптической чистотой. Оба энантиомера в разной степени обладают противовирусной, антибиотической, анальгетической, антимикотической и инсектицидной активностями. Простота процедуры выделения из сырья и его доступность, наличие большого количества функциональных групп делает молекулу УК интересным объектом для проведения синтетических трансформаций.

Описанные в литературе химические трансформации УК – реакции карбонильных групп УК с аминами, гидразинами, синтез сложных эфиров по ее фенольным гидроксилам, единичные работы по окислению и по восстановлению – неполно раскрывают синтетический потенциал УК. Информация о ее реакционной способности в литературе носит отрывочный характер, кроме того, для препаративных целей подходят лишь немногие описанные синтезы. Перспективность использования УК в качестве прекурсора новых биологически активных соединений, несомненно, делает задачу исследования ее синтетических возможностей актуальной.

Цель работы. Целью настоящей работы явилось изучение реакционной способности УК и синтез ее новых производных – веществ с потенциально высокой биологической активностью.

Для достижения поставленной цели в настоящей работе поставлены следующие задачи:

- изучение реакций окисления УК,
- изучение реакций восстановления УК,
- галогенирование УК и дальнейшая функционализация полученных производных,
- синтез флавоноидных соединений на основе УК.

Научная новизна. В результате настоящей работы был существенно расширен ряд синтетических производных УК.

Установлено, что ароматический цикл УК окисляется органическими надкислотами с разрушением ароматичности и образованием соединений, содержащих эпоксидные

циклы. Показано, что реакция окисления протекает через образование хиноидной структуры цикла А.

Установлено, что из трех карбонильных групп в реакциях УК с боргидридом натрия наиболее реакционноспособна эндоциклическая карбонильная группа, восстановление которой протекает стереоселективно. Карбонильная группа в ацетофеноновом фрагменте восстанавливается при более высокой температуре и не стереоселективно. Закономерности, обнаруженные в процессе изучения восстановления карбонильной группы в цикле А, позволяют предположить, что реакция протекает через образование *орто*- или *пара*-хинонметидного интермедиатов. Обнаружено, что пиразольные производные УК при восстановлении боргидридом натрия в присутствии спиртов образуют продукты их присоединения, являющиеся простыми эфирами.

Впервые осуществлено бромирование УК. Реакция протекает селективно по ацетильной группе, находящейся в ароматическом цикле. Обнаружено, что монометиловый эфир УК кислоты бромится легче, чем исходная кислота. Бромпроизводное УК под действием нуклеофильных реагентов образует продукт внутримолекулярной циклизации. По реакции бромпроизводного с тиомочевинной получены производные (+)- и (-)-УК, содержащие тиазольный цикл.

В результате взаимодействия УК и ее пиразольных производных с диазометаном в различных условиях получены новые производные – продукты расширения цикла, метилирования енольного и фенольного гидроксильных, образования оксианового цикла, а также продукты с аннелированными к циклу А УК пирановым и фурановым циклами.

Осуществлен синтез халконов с различными заместителями на базе (+)- и (-)-УК. Халконы синтезированы путем последовательных реакций УК с фенилгидразином, восстановления боргидридом натрия, метилирования промежуточных соединений диазометаном и последующих конденсаций с бензальдегидами. Путем циклизации халконов были получены флавоны, флавонолы и дигидрофлавонолы. На основе продукта внутримолекулярной циклизации монобромпроизводного УК осуществлен синтез ауранов, включающих фрагмент остова УК.

Практическая значимость. Проведенные сотрудниками лаборатории молекулярных основ химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ НИИ Гриппа (г. Санкт-Петербург) исследования биологической активности (+)- и (-)-УК, а также их окисленных производных (+)-2 и (-)-2 в отношении вируса гриппа (штамм A/California/07/09 (H1N1)v)

показали высокую эффективность соединений (-)-1 и (+)-2 как ингибиторов репродукции этого вируса.

В лаборатории биоорганической химии ферментов ФГБУН ИХБФМ СО РАН (г. Новосибирск) обнаружены ингибирующие свойства производного (+)-2 в отношении PARP1 (Поли(АДФ-рибозо)полимераза 1). Соединение (+)-2 проявило мягкое ингибирующее влияние на активность PARP1, большее, чем нативная (+)-УК.

Сотрудниками лаборатории генетики микроорганизмов ФГБУН Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН (г. Москва) выявлена антибактериальная активность соединений (+)-27 и (-)-27 в отношении *Mycobacterium smegmatis*, а также бактерицидное действие производного УК (+)-27 на *Mycobacterium tuberculosis*.

Апробация работы. Результаты выполненной работы обсуждались на семинарах Отдела химии природных и биологически активных соединений, молодежных конкурсах научных работ НИОХ СО РАН. Отдельные части работы были доложены на 2-й российско-корейской конференции «Current issues of natural products chemistry and biotechnology» (March 15-18, 2010, Novosibirsk), XIII Молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (12-19 сентября 2010, Новосибирск), конференции с международным участием «Актуальные проблемы химии природных соединений» (12–13 октября 2010, Ташкент), XIV Молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (10-14 мая 2011, Екатеринбург), конференции «Current topics in organic chemistry» (June 6-10, 2011, Novosibirsk), V Всероссийской конференции с международным участием «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» (23-26 апреля 2012, Барнаул).

Публикации. По материалам диссертации в рецензируемых журналах опубликовано 7 работ.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (146 наименований). Работа содержит 79 схем, 21 рисунок, 3 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **литературном обзоре** приведены и проанализированы данные по химии УК, начиная с первых данных о ее выделении в индивидуальном виде по настоящее время. Данные по химическим трансформациям УК разделены на два блока: реакции УК, протекающие с сохранением углеродного скелета и реакции, сопровождающиеся его деструкцией. Обзор включает информацию о способах получения, строении и реакционной способности УК.

Синтез некоторых производных усниновой кислоты

Большая часть синтезов, описанных в работе, выполнена с использованием обоих энантиомеров УК. Ни в одной из реакций не затрагивался ее стереогенный центр. На схемах приведены реакции на примере правовращающего энантиомера ((+)-УК).

Окисление органическими надкислотами

Единственным примером хорошего выхода (83%) продукта окисления УК – 2-ацетоксипроизводного – является ее взаимодействие с перекисью водорода в пиридине, описанное в работе¹.

Нами было исследовано взаимодействие УК с различными окислителями. Реакции УК с концентрированной азотной кислотой и реагентами на основе оксида хрома (VI) приводили к образованию сложных смесей продуктов в результате, по-видимому, глубокой деструкции молекулы субстрата. Напротив, в присутствии таких окислителей как тетраацетат свинца, периодат калия, *трет*-бутилгидропероксид, периодинан Десса-Мартина, перекись водорода в хлороформе (в присутствии триэтилбутиламмоний хлорида), окисление УК не происходило.

Действие на УК органических надкислот (*мета*-хлорнадбензойной (МСПВА), надуксусной и мононадфталевой (МРПА)) в хлороформе при комнатной температуре привело к образованию двух соединений **2** и **3** в качестве основных продуктов с выходами 41% и 27% соответственно (Схема 1).

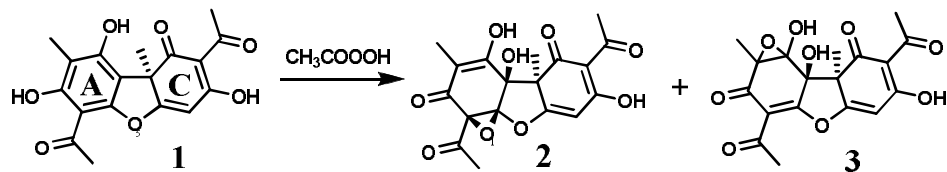


Схема 1

¹ Kutney J.P., Leman J.D., Salisbury P.J., Yee T. Studies in the usnic acid series. IX. The biodegradation of (+)-usnic acid by *Mucor Globosus* // *Can. J. Chem.* 1984. V.62. P. 320-325.

В результате реакции образуется лишь один изомер каждого из соединений **2** и **3**, что однозначно трактуется данными спектроскопии ЯМР (для обоих соединений) и рентгеноструктурными данными (для соединения **2**).

Нами был предложен возможный механизм реакции окисления УК надкислотами (Схема 2).

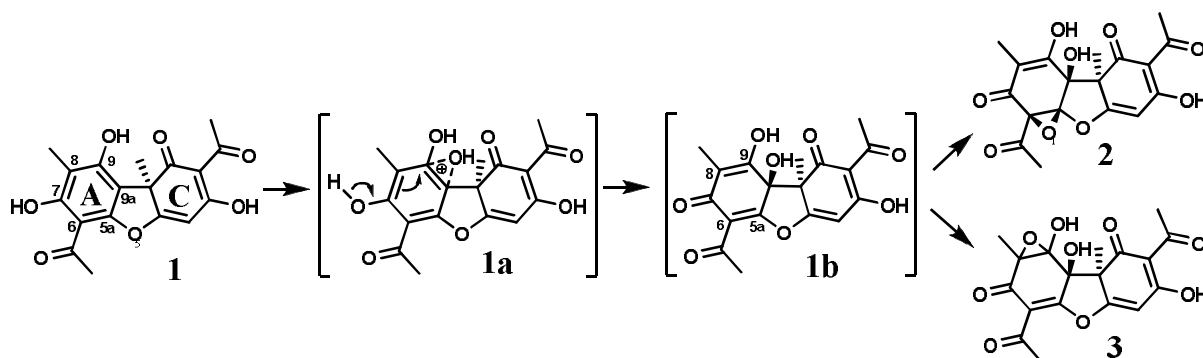


Схема 2

В процессе реакции должна происходить перегруппировка ароматического цикла **A** в хиноидную структуру, для чего необходимо наличие свободной гидроксильной группы при C^7 . Нами обнаружено, что, защита фенольных гидроксидов препятствует окислению УК. Синтезированный нами по известной методике 7,9-диацетат-УК не вступал в реакцию с надуксусной кислотой.

Восстановление гидридами бора

В литературе имеются немногочисленные данные по восстановлению УК: описана реакция восстановления водородом на палладии², количественно приводящая к восстановлению двойной связи C^4-C^{4a} . Однако практически нет сведений по восстановлению карбонильных групп УК другими восстановителями. Нами было проведено восстановление УК реагентами на основе гидридов бора в различных условиях.

Реакцию восстановления УК $NaBH_4$ проводили в ТГФ при $-20\text{ }^\circ\text{C}$. По истечении двух часов образовалась смесь двух соединений в качестве основных продуктов (~4:5 по данным ЯМР 1H). Это продукты восстановления карбонильной группы ($C^1=O$) (соединение **4**) и двух карбонильных групп ($C^1=O$) и ($C^{11}=O$) (соединение **5**), выделенные с общим выходом 57% (Схема 3) и в индивидуальном виде с выходами по 12% (соединение **5** – в виде смеси диастереомеров). Восстановление карбонильной группы ($C^1=O$) происходило стереоселективно (соединение **4**).

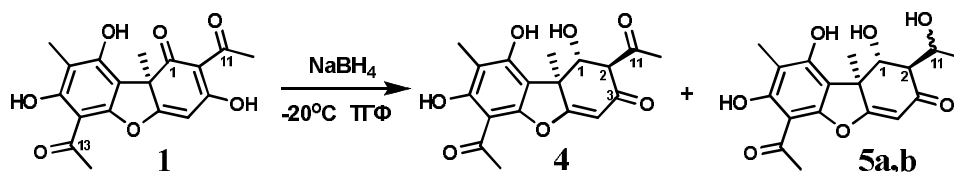


Схема 3

При взаимодействии в аналогичных условиях пиразольного производного УК **6**, полученного по методике³, с NaBH_4 образовывался продукт **7** восстановления карбонильной группы ($\text{C}^1=\text{O}$) (Схема 4). Реакция протекает стереоселективно с выходом 96%. Повышение температуры до 50°C приводит к реакции соединения **7** с избытком NaBH_4 с образованием продукта восстановления карбонильной группы ($\text{C}^{13}=\text{O}$) – соединения **8** с выходом 71% (смесь диастереоизомеров по центру $\text{C}^{13} \sim 2:3$ по данным ЯМР ^1H).

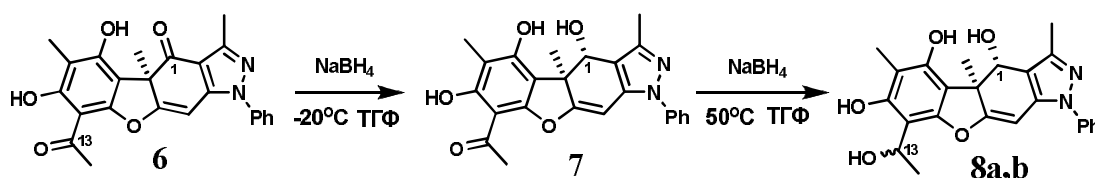


Схема 4

С целью повышения выхода и стереоселективности восстановления карбонильной группы ($\text{C}^{13}=\text{O}$) были использованы другие системы на основе гидридов бора. Карбонильная группа ($\text{C}^{13}=\text{O}$) соединения **6** не восстанавливается более мягким, чем NaBH_4 агентом – Bu_4NBH_4 (Схема 5). Однако этот агент селективно и с высоким выходом восстанавливает эндоциклическую карбонильную группу ($\text{C}^1=\text{O}$).

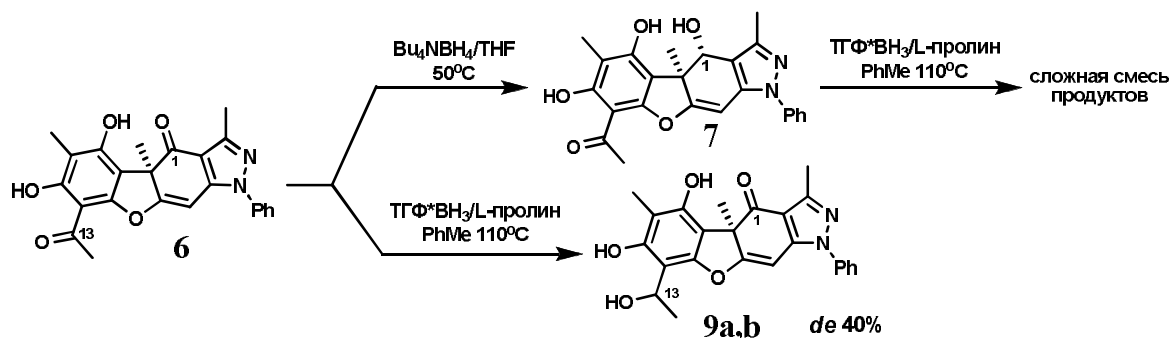


Схема 5

Асимметрическое восстановление соединения **7** хиральным восстановителем $\text{BH}_3 \cdot \text{TgF}/\text{L-пролин}$ (генерируется *in situ*) привело к образованию сложной смеси

² Shibata S., Takahashi K., Tanaka Y. Decomposition of usnic acid. VII. Pyrolysis of dihydrousnic acid. Isodihydrousnic acid // *Chem. Pharm. Bull.* 1956. V. 23. P. 623-628.

³ Manaktala S.K., Neelakantan S., Seshadri T.R. A study of the condensation products of usnic acid with amino compounds // *Indian J. Chem.* 1967. V. 5. P. 29-33.

продуктов. При восстановлении комплексом $\text{ВН}_3 \cdot \text{ТГФ}/L\text{-пролин}$ соединения **6** (Схема 5) реакционная смесь оказалась существенно проще. Было выделено соединение **9a,b** с выходом 20%. Однако, в нем присутствовала невосстановленная карбонильная группа ($\text{C}^1=\text{O}$), а восстановление карбонильной группы ($\text{C}^{13}=\text{O}$) осуществилось с умеренной стереоселективностью – по данным ^1H ЯМР *de* 40%.

Более низкий выход (71%) продуктов восстановления карбонильной группы ($\text{C}^{13}=\text{O}$) пиразольного производного УК **8** боргидридом натрия, чем выход (96%) продукта **7** при восстановлении карбонильной группы ($\text{C}^1=\text{O}$) возможно объясняется тем, что в процессе реакции может генерироваться *para*-хинонметидный реакционноспособный интермедиат **A** (Схема 6). Эта частица может быть ответственной за протекающие побочные реакции, что и приводит к понижению выхода целевых продуктов. В присутствии в реакционной среде нуклеофила *para*-хинонметидная частица **A** может предпочтительно реагировать с ним, не вступая в реакции самоконденсации. Нами было обнаружено, что при добавлении в реакционную смесь метилового или этилового спиртов действительно происходит образование простых эфиров, соответственно, **10a,b** и **11a,b** (смесь диастереомерных соединений), причем выход образующихся эфиров больше, чем спиртов **8a,b** (Схема 6). Выходы для производных *n*-бутилового, бензилового, аллилового и пропаргилового спиртов **12a,b-15a,b** оказались более умеренными.

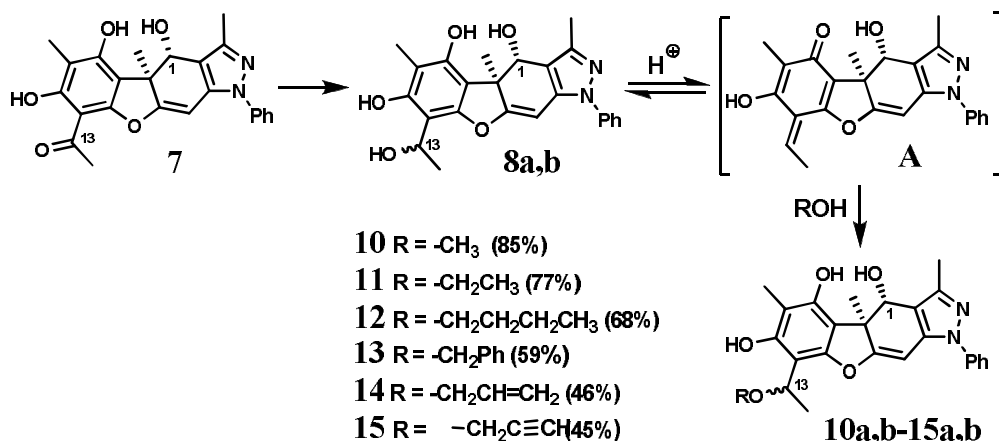


Схема 6

Для подтверждения предположения об образовании *para*-хинонметидного интермедиата в реакциях образования соединений **10a,b-15a,b** нами было получено соединение **16**, с MeO -группой в девятом положении (Схема 7), и, следовательно, не образующее *para*-хинонметидную частицу. Отсутствие *para*-хинонметидной частицы в реакционной среде подтверждает тот факт, что восстановление соединения **16** NaBH_4

протекает практически без побочных реакций. При нагревании в ТГФ восстанавливается карбонильная группа ($C^{13}=O$) с образованием соединения **17a,b** с выходом 95% (Схема 7). При добавлении в реакционную среду спиртов присоединение нуклеофила все-таки протекает, но в более жестких условиях – при кипячении в течение нескольких часов. С низкими выходами удалось выделить продукты присоединения метилового, этилового и *n*-бутилового спиртов, в остальных случаях (бензиловый, аллиловый, пропаргиловый спирты) эфирные соединения присутствовали в следовых количествах. Образование простых эфиров **18a,b-20a,b**, в свою очередь, возможно через *орто*-хинонметидную переходную частицу **B**, для генерирования которой требуются более жесткие условия, чем для *пара*-хинонметидной⁴ **A** (Схема 7).

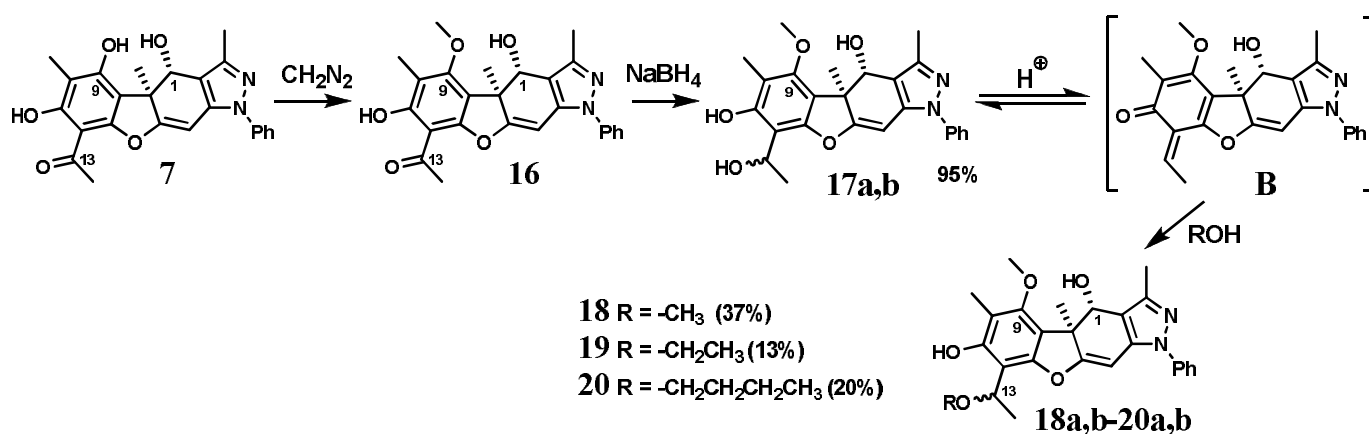


Схема 7

Бромирование

Бромирование УК было осуществлено с использованием двукратного избытка брома в диоксане в присутствии HBr. Из двух ацетильных групп, способных вступить в реакцию, в этих условиях бромируется группа, находящаяся в ароматическом цикле **A**, что однозначно трактуется данными ЯМР 1H и ^{13}C . В результате реакции, протекающей при комнатной температуре в течение 7 суток, было выделено соединение **21** с выходом 67% (Схема 8). Повышение содержания брома в реакционной смеси до трехкратного избытка относительно УК, способствовало образованию дибромпроизводного **22** (соотношение соединений **21** и **22** – 7:3 по данным ЯМР 1H).

⁴ Van De Water R.W., Pettus T.R.R. *o*-Quinone methides: intermediates underdeveloped and underutilized in organic synthesis // *Tetrahedron*. 2002. V. 58. P. 5367-5405

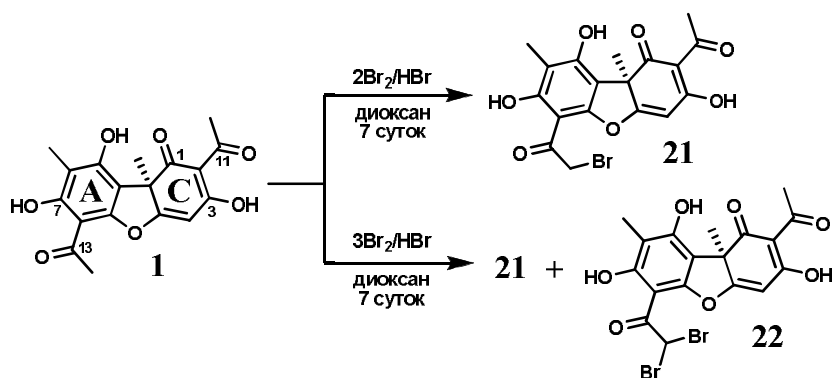


Схема 8

Продуктов бромирования ацетильной группы в цикле С не наблюдалось. Что, по-видимому, может быть связано с наличием более прочной водородной связи $\text{O}-\text{H}^3 \dots \text{O}=\text{C}^{11}$, чем $\text{O}-\text{H}^7 \dots \text{O}=\text{C}^{13}$. Сила внутримолекулярных водородных связей дифференцирует реакционную способность ацетильных групп в этой реакции. Введение защитной группы фенольного гидроксила при C^7 УК может облегчить реакцию электрофильного бромирования. Нами была предложена модифицированная методика получения метилового эфира УК по C^7 -ОН группе действием MeI в ДМФА в присутствии K_2CO_3 (Схема 9). Полученный с выходом 82% метиловый эфир **23** вводили в реакцию в условиях электрофильного бромирования.

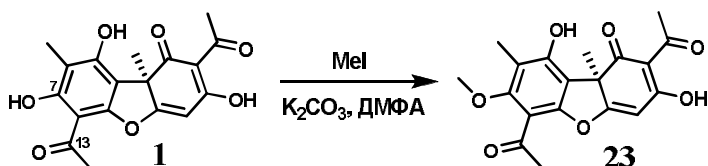


Схема 9

Соединение **23** показало бóльшую активность в реакции бромирования, чем исходная УК. При мольном соотношении реагентов 1:1 реакция протекает в течение 20 минут при комнатной температуре и образуется соединение **24** с выходом 73% (Схема 10).



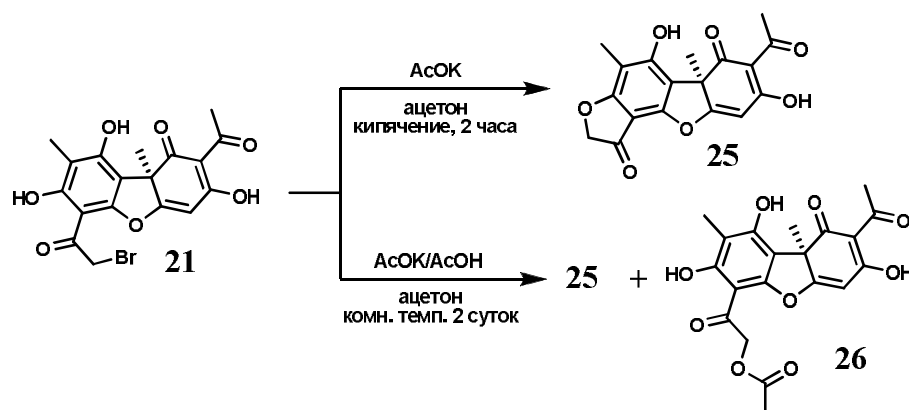
Схема 10

Столь существенная разница в реакционной способности в реакциях бромирования УК и ее метилового эфира **23** находится в соответствии с теоретическими представлениями о механизме бромирования, протекающего через образование енольной формы ацетильного фрагмента. Формирование последней существенно облегчается

разрушением водородной связи $O-H^7 \dots O=C^{13}$ при образовании метилового эфира (Схема 10).

Реакции бромпроизводных усниновой кислоты

Бромпроизводное УК **21** образует продукт внутримолекулярной циклизации под действием О- и N-содержащих нуклеофилов, таких как ацетат-анион, фенолят-анион, морфолин. С наибольшим выходом продукт циклизации **25** был получен нами по реакции с ацетатом калия при кипячении в ацетоне с выходом 90% (Схема 11). По реакции α -фенацилбромид с ацетатом калия можно получить и продукт замещения брома на ацетокси-группу. По данным авторов работы⁵ реакцию можно остановить на образовании 2-ацетокси-2'-гидроксиацетофенона, варьируя pH среды. Однако, проведение реакции в присутствии уксусной кислоты при комнатной температуре привело к образованию смеси соединений **25** и **26** в соотношении ~1:1 по данным ЯМР 1H . При этом выход ацетоксипроизводного **26** составил всего 20% (Схема 11).



С целью получения производных УК, содержащих тиазольный цикл, нами была проведена реакция бромпроизводного УК с тиомочевинной. Было обнаружено, что с наибольшим выходом (52%) аминотиазол (+)-**27** образуется при взаимодействии соединения (+)-**21** с небольшим избытком тиомочевины при кипячении в воде в течение 3 часов (Схема 12). Строение соединения (+)-**27** было подтверждено данными РСА.

⁵ Ogle C.R., Main L. Kinetics and mechanism of the intramolecular substitution of acetate in 2'-hydroxyphenacyl acetate: 2'-hydroxyphenacyl as a potential protective group for carboxylic acids // *J. Chem. Research (S)*. 2001. P. 472-473

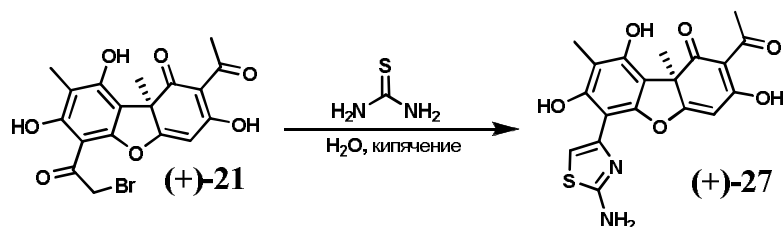


Схема 12

Соединение **24**, так же как и его неметилованный аналог **21**, вступало в реакцию с тиомочевинной с образованием производного **28**, содержащего тиазольный цикл (Схема 13). Однако в этом случае продукт образуется с бóльшим выходом – 63% при проведении реакции в ТГФ при кипячении в течение 4 часов.

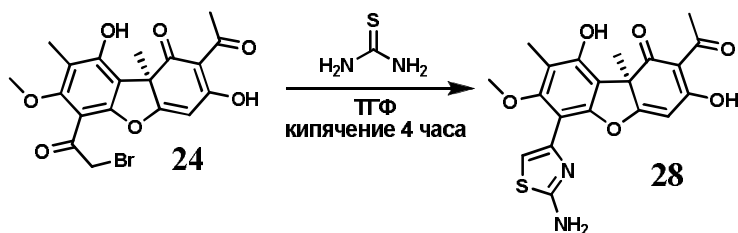


Схема 13

Синтез флавоноидных соединений

Флавоноиды (натуральные и синтетические) обладают широким спектром биологической активности, в том числе антиоксидантной, противораковой, гепатопротекторной. Особое внимание уделяется изучению взаимосвязи структура-активность, в связи, с чем введение в структуру флавоноида фрагмента УК, изначально обладающей нативной биологической активностью, является перспективным. Поскольку с синтетической и биосинтетической точки зрения халконы являются прекурсорами других классов флавоноидов, на первом этапе нами был осуществлен синтез халконов на базе остова УК. Доступным и распространенным способом получения халконов, содержащих различные заместители, является альдольная конденсация замещенных бензальдегидов и ацетофенонов, наличие ацетофенонового фрагмента в молекуле УК дало предпосылку к поиску подходов синтеза халконов на основе УК.

Синтез халконов

Попытки ввести УК в конденсацию с бензальдегидами в наиболее распространенных условиях получения халконов (катализ H_2SO_4 или K_2CO_3) не привели к какому-либо взаимодействию, а при катализе сильной щелочью (KOH) наблюдалась деструкция исходной УК. Нами были проведены химические модификации УК, направленные на повышение ее устойчивости в основной среде. Реакцией с фенилгидразином было получено пиразольное производное УК **6** (Схема 14). Но попытка ввести в конденсацию с бензальдегидом соединение **6** в условиях основного катализа

также привела к деструкции субстрата, а в условиях кислотного катализа наблюдалось отсутствие взаимодействия.

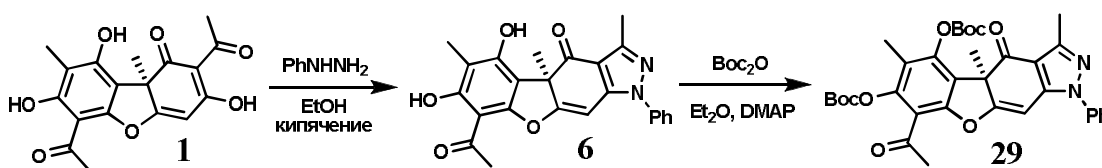


Схема 14

Для повышения устойчивости соединения **6** в основной среде нами был проведен подбор защитных групп для фенольных гидроксидов в субстрате. Перебор реагентов и условий реакций для защиты фенольных гидроксильных групп в соединении **6** (CH_3I , $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, DHP) не привели к удовлетворяющим результатам. Нами была проведена реакция соединения **6** с Boc_2O – распространенным реагентом для введения *трет*-бутилоксикарбонильных групп, устойчивых к гидролизу в щелочной среде, которая привела к защите обеих гидроксильных групп в соединении **6** с практически количественным выходом, но полученный продукт **29** (Схема 14) в реакцию конденсации с бензальдегидом не вступил.

Реакция соединения **6** с диазометаном привела к образованию продукта **30** с метилированным фенольным гидроксидом в 9-ом положении с выходом 55%, при этом в трансформацию вовлекается также цикл **С** соединения **6** (Схема 15). Под действием диазометана происходит расширение этого цикла, а также взаимодействие карбонильной группы ($\text{C}^1=\text{O}$) с CH_2N_2 с образованием оксиранового цикла. Реакцию соединения **6** с диазометаном проводили при большом избытке последнего, поскольку попытка снизить соотношение реагента и субстрата даже до значения 10:1 привела к образованию соединения **30** при неполной конверсии субстрата. Стоит отметить, что даже в условиях большого избытка диазометана фенольный гидроксил при C^7 не метилируется. Можно предположить, что наличие близко расположенной карбонильной группы ($\text{C}^{13}=\text{O}$), с атомом кислорода которой образуется сильная водородная связь, затрудняет реакцию метилирования C^7 -ОН диазометаном. Поскольку фенольный гидроксил в 9-м положении в соединении **6** также участвует в образовании водородной связи и при этом метилируется в ходе реакции, можно сделать предположение, что, по-видимому, первоначально происходит трансформация цикла **С**, в результате чего разрушается водородная связь, связывающая водород фенольного гидроксила при C^9 с кислородом карбонильной группы

(C¹=O). После чего беспрепятственно происходит метилирование фенольного гидроксила при C⁹.

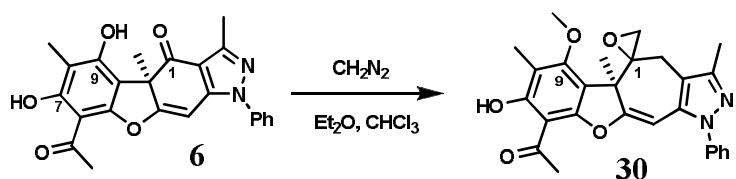


Схема 15

На основании механизма взаимодействия диазометана с циклическими карбонильными соединениями можно предположить, что первоначально происходит расширение цикла С в соединении **6**, а затем образование оксирана из карбонильной группы (C¹=O).

Таким образом, под действием диазометана последовательно протекают три различных реакции, при этом образуется один стереоизомер соединения **30** (Схема 16).

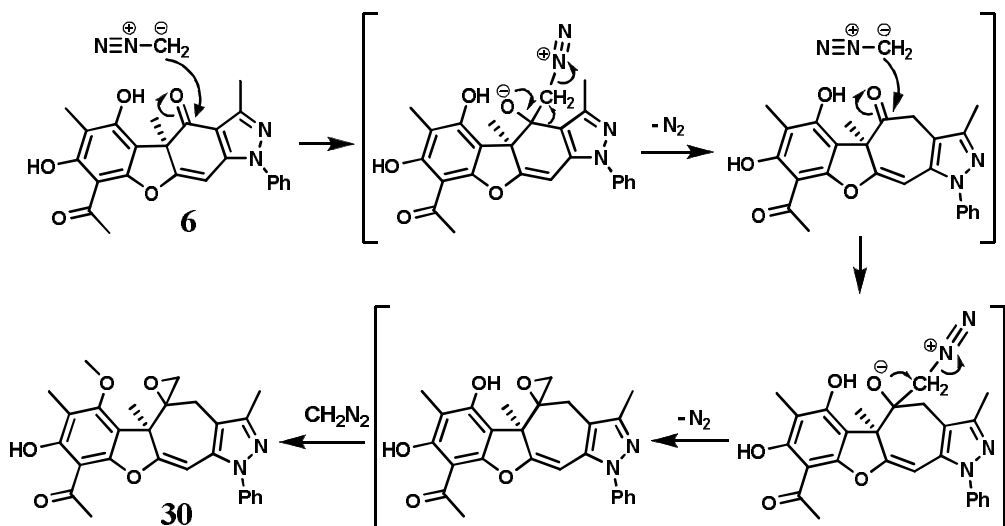


Схема 16

Реакция расширения цикла С под действием диазометана оказалась характерна не только для пиразольного производного **6**. УК бурно реагирует с диазометаном при комнатной температуре, но при более низкой температуре проведения реакции (-38 °С) из сложной смеси соединений были выделены продукты **31** и **32** с выходами 8 и 7% соответственно (Схема 17). Соединение **32** образовалось в результате метилирования енольного гидроксила и расширения цикла С.

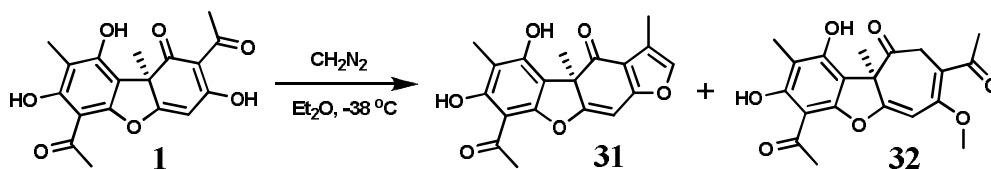


Схема 17

В результате конденсации соединения **30** с бензальдегидом в щелочной среде был получен халкон **33** с небольшим выходом при полной конверсии субстрата (Схема 18).

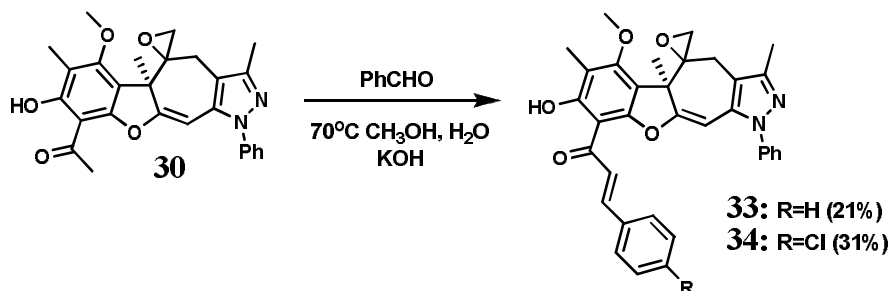


Схема 18

Реакция соединения **30** с более активным в этой реакции *n*-хлорбензальдегидом привела к образованию также с небольшим выходом халкона **34** при полной конверсии субстрата. Возможно, на невысокий выход и значительную степень осмоления реакционной смеси влияют структурные изменения, произошедшие в соединении **6** при взаимодействии с диазометаном – наличие экзоциклического оксиранового фрагмента.

Добавление метанола в реакционную смесь с целью предотвращения образования оксирана в цикле **C** уксусной кислоты привело к более глубоким химическим изменениям в субстрате - в качестве основных продуктов была получена смесь двух соединений **35** и **36** (~1:1 по данным ЯМР ^1H), выделенных с суммарным выходом около 50%. Помимо метилирования фенольного гидроксидов $\text{C}^9\text{-OH}$, расширения цикла **C** и образования оксирана из карбонильной группы ($\text{C}^1=\text{O}$), с диазометаном провзаимодействовала карбонильная группа ($\text{C}^{13}=\text{O}$) соединения **6** с образованием аннелированного пиранового цикла – продукт **35**. Соединение **36** изоструктурно соединению **35** и содержит аннелированный фурановый цикл (Схема 19).

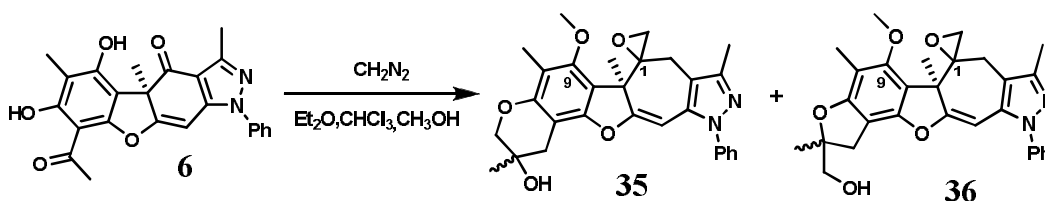


Схема 19

Таким образом, использование добавок метанола привело к тому, что молекула субстрата прореагировала уже с пятью эквивалентами диазометана.

Аннелирование фуранового и пиранового циклов в соединениях **35** и **36**, по-видимому, протекает в результате многостадийного процесса (Схема 20).

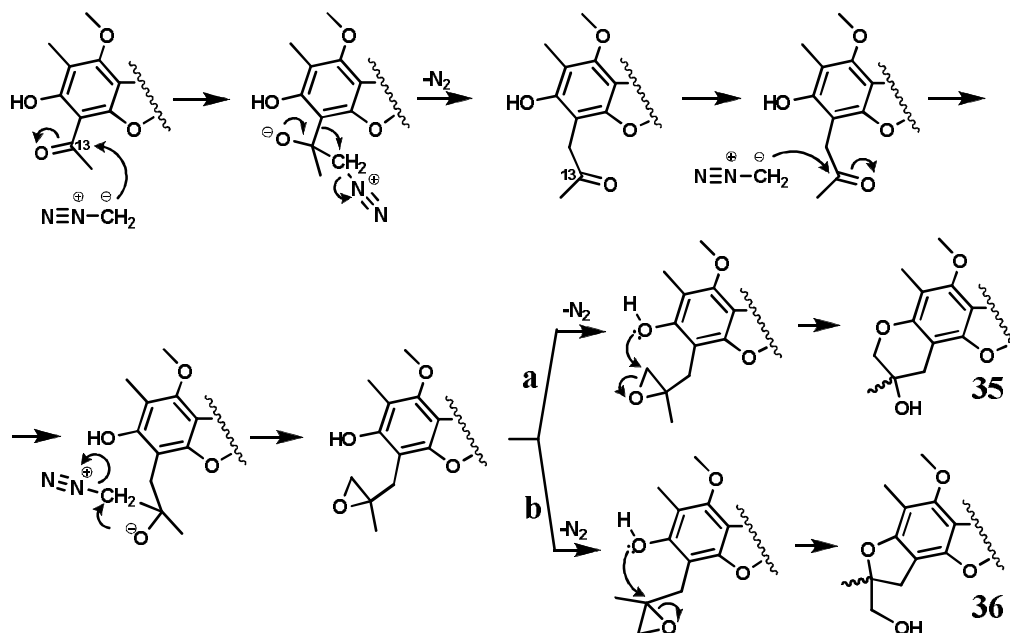


Схема 20

Можно предположить, что восстановление карбонильной группы ($C^1=O$) соединения **6** позволит избежать в дальнейшем при взаимодействии с диазометаном реакций, сопровождающихся трансформациями в цикле **С**. Ранее нами было проведено восстановление эндоциклической карбонильной группы соединения **6** боргидридом натрия с образованием продукта **7** (Схема 4). Соединение **7** – продукт восстановления карбонильной группы ($C^1=O$) в пиразольном производном УК **6** - оказалось приемлемым объектом для получения метилового эфира по фенольному гидроксилу без образования продуктов расширения цикла и оксиранов. При взаимодействии соединения **7** с диазометаном нами был получен монометилированный продукт **16** с выходом 80%. Следует отметить, что соединение **16** получается в качестве основного продукта как при использовании в качестве растворителя хлороформа, так и метанола.

В дальнейшем для синтеза халконов в качестве субстрата использовали соединение **16**. В результате проведения реакций конденсации соединения **16** с бензальдегидами, содержащими различные заместители, в метаноле в присутствии КОН, нами был получен ряд соединений **37-45**, являющихся целевыми продуктами (Схема 21).

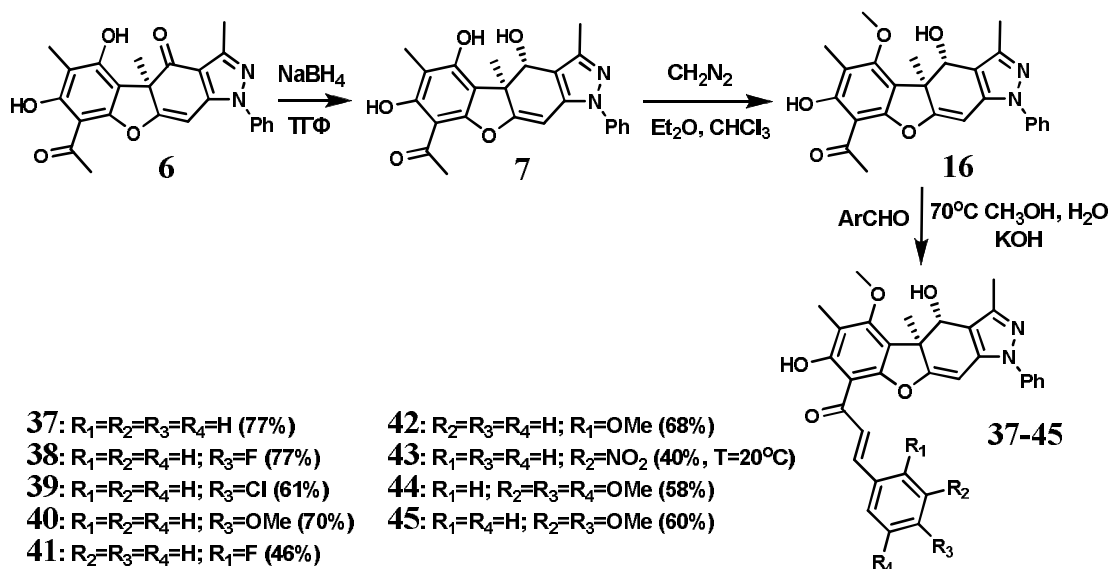


Схема 21

Синтез флавонов, флавонолов, дигидрофлавонолов

При обработке ранее синтезированного нами соединения **40** перекисью водорода в присутствии водной щелочи в метаноле была получена смесь соединений **46a,b** и **47** (общий выход около 60-65%, соотношение варьируется в зависимости от условий реакции), относящихся по своей структуре к дигидрофлавонолам и флавонолу соответственно. Соединение **46** образуется в виде смеси диастереомеров в соотношении ~1:1 по данным ЯМР 1H . Флавонол **47** образуется, по-видимому, в результате дальнейших химических трансформаций соединения **46** (Схема 22).

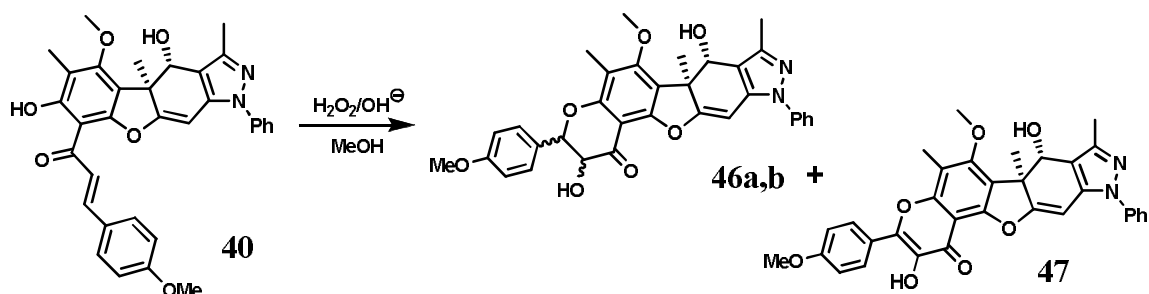


Схема 22

Действие другого эпоксилирующего окислителя – t -BuOOH – на соединение **40** не привело к образованию продуктов циклизации, окислению подверглась лишь гидроксильная группа в цикле **C** (Схема 23). Продукт **48** выделен с выходом 67% методом колоночной хроматографии.

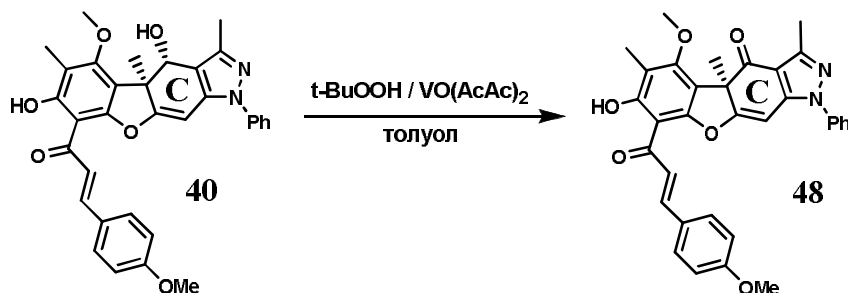


Схема 23

Дихлордидицианобензохинон (DDQ) также окисляет гидроксильную группу цикла С. Однако при этом происходит и гетероциклизация с образованием флавона **49** (Схема 24). Кипячение в течение 15 часов приводит к образованию соединения **49** с выходом 75%. Нами было обнаружено, что при кипячении реакционной смеси в течение 10 часов в качестве продуктов образуется смесь соединений **48** и **49** в соотношении 1:3 по данным ЯМР ^1H , то есть, по-видимому, вначале окисляется гидроксильная группа в цикле С, а затем происходит внутримолекулярная циклизация.

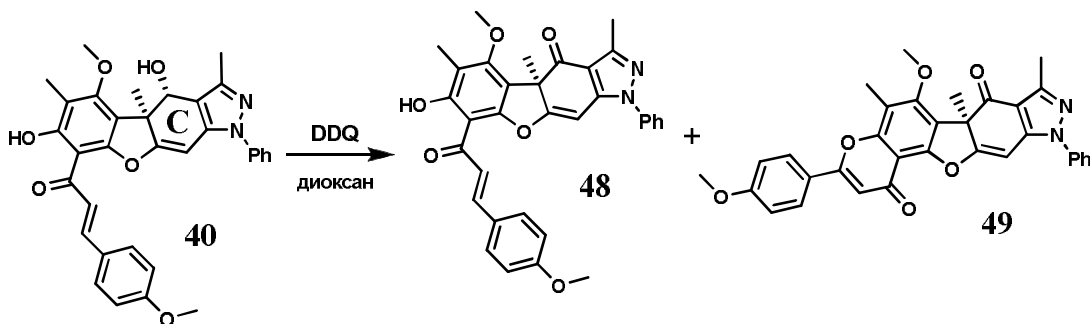
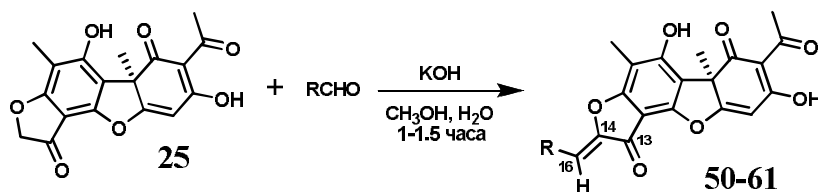


Схема 24

Синтез ауронов

Ауроны (бензилиденбензофураноны) биосинтетически и синтетически (например, под действием DDQ) образуются из халконов. При взаимодействии DDQ с ранее синтезированным халконом **40** не наблюдалось образования ни ауронов, ни их предшественников. Нами был предложен альтернативный путь синтеза ауронов на базе остова УК, заключающийся в конденсации ранее синтезированного нами фуранонового производного **25**, содержащего активную метиленовую компоненту, с бензальдегидами.

Реакции соединения **25** с небольшим избытком (1:1.1) ароматических бензальдегидов проводили при 60 °С в течение 1-1.5 часов в водном метаноле в присутствии KOH. В результате был получен ряд соединений **50-58**, являющихся аналогами ауронов (Схема 25).



50: R = Ph (61%), **53:** 4-BrC₆H₄ (53%), **56:** 2-MeOC₆H₄ (74%), **59:** фуран-2-ил (65%),
51: 4-FC₆H₄ (61%), **54:** 3-NO₂C₆H₄ (35%), **57:** 3,4-MeOC₆H₃ (60%), **60:** n-C₃H₇ (20%),
52: 4-ClC₆H₄ (55%), **55:** 4-MeOC₆H₄ (65%), **58:** 3,4,5-MeOC₆H₂ (72%), **61:** n-C₉H₁₉ (13%).

Схема 25

Реакция соединения **25** с фурфуролом протекает при комнатной температуре в среде метанол – водный раствор KOH. Соединение **59** выделено с выходом 65% (Схема 25). Реакции конденсации с алифатическими альдегидами протекают не так гладко. Целевые продукты конденсации с масляным и дециловым альдегидами выделены с выходами 20 и 13 % соответственно, реакция также осуществляется при комнатной температуре (соединения **60** и **61**, Схема 25).

В спектрах ЯМР всех полученных соединений наблюдались сигналы соответствующие одному стереоизомеру. Конфигурация двойной связи C¹⁴-C¹⁶ была определена для соединения **56** по совокупности данных квантово-химических расчетов и спектров ЯМР.

ВЫВОДЫ

1) Показано, что в реакциях с органическими надкислотами резорциновый цикл усниновой кислоты и ее пиразольного производного окисляется с разрушением ароматичности и с образованием соединений, содержащих эпоксидные циклы.

2) Показано, что карбонильные группы усниновой кислоты восстанавливаются боргидридом натрия последовательно. Наиболее реакционноспособна эндоциклическая карбонильная группа, восстановление которой протекает стереоселективно. Наименее реакционноспособна карбонильная группа в цикле **A**, восстановление которой протекает при более высокой температуре и не стереоселективно. Обнаруженные закономерности восстановления карбонильной группы в цикле **A** позволяют предположить, что реакция протекает через образование *орто*- или *пара*-хинонметидного интермедиатов.

3) Осуществлено бромирование усниновой кислоты и ее метилового эфира. Установлено, что реакция протекает селективно по ацетильной группе, находящейся в

ароматическом цикле. Показано, что разрушение водородной связи в этом фрагменте существенно ускоряет реакцию бромирования. Реакцией бромпроизводных усниновой кислоты и ее метилового эфира с тиомочевинной получены производные, содержащие аминотиазольный фрагмент.

4) Исследована реакция взаимодействия усниновой кислоты и ее пиразольных производных с диазومتаном. Получены продукты расширения цикла, метилирования енольного и фенольного гидроксильных, образования оксиранового цикла, а также продукты с аннелированными к циклу А усниновой кислоты пирановым и фурановым циклами.

5) Впервые осуществлен синтез халконов на основе усниновой кислоты. Показана возможность синтеза флавонов, флавонолов, дигидрофлавонолов путем дегидроциклизации полученных халконов. На основе продукта внутримолекулярной циклизации монобромпроизводного усниновой кислоты осуществлен синтез ауранов и структурноподобных им соединений.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:

- 1) Соколов Д.Н., Лузина О.А., Половинка М.П., Корчагина Д.В., Гатилов Ю.В., Салахутдинов Н.Ф. Окисление усниновой кислоты // *Химия природных соединений*. 2010. №5. С. 616-618.
- 2) Соколов Д.Н., Лузина О.А., Половинка М.П., Салахутдинов Н.Ф. Восстановление (+)-усниновой кислоты и ее пиразольного производного боргидридом натрия // *Химия природных соединений*. 2011. №2. С. 188-190.
- 3) Соколов Д.Н., Лузина О.А., Корчагина Д.В., Половинка М.П., Салахутдинов Н.Ф. Взаимодействие (+)-усниновой кислоты и ее некоторых производных с диазومتаном // *Химия природных соединений*. 2011. №5. С. 623-627.
- 4) Соколов Д.Н., Лузина О.А., Половинка М.П., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. Синтез халконов на основе (+)- и (-)-усниновой кислоты // *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2011. №11. С. 2359-2364.
- 5) Соколов Д.Н., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф. Синтез простых эфиров пиразольных производных (+)-усниновой кислоты // *Химия природных соединений*. 2012. № 3. С. 345-349.

- 6) Лузина О.А., Соколов Д.Н., Шернюков А.В., Салахутдинов Н.Ф. Синтез ауранов на основе усниновой кислоты // *Химия природных соединений*. 2012. №3. С. 350-355.
- 7) Соколов Д.Н., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф. Усниновая кислота: получение, строение, свойства и химические трансформации // *Успехи химии*. 2012. №8. С. 747-768.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

- 1) Sokolov D.N., Luzina O.A., Polovinka M.P., Salakhutdinov N.F. Oxidation Usnic Acid by Organic peracids / 2nd Annual Russian-Korean Conference «Current issues of natural products chemistry and biotechnology», March 15-18, 2010. P. 141.
- 2) Соколов Д.Н., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф. Восстановление усниновой кислоты боргидридом натрия / XIII Молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» 12-19 сентября 2010. Новосибирск. С. 166.
- 3) Соколов Д.Н., Лузина О.А., Половинка М.П., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. Синтез халконов на основе усниновой кислоты / Конференция с международным участием «Актуальные проблемы химии природных соединений» 12–13 октября 2010. Ташкент. С. 70.
- 4) Соколов Д.Н., Лузина О.А., Корчагина Д.В., Половинка М.П., Салахутдинов Н.Ф. Взаимодействие (+)-усниновой кислоты и ее некоторых производных с диазометаном / XIV Молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» 10-14 мая 2011. Екатеринбург. С. 166.
- 5) Sokolov D.N., Luzina O.A., Polovinka M.P., Salakhutdinov N.F. Reduction (+)-usnic acid pyrazole derivative by borohydrides / «Current topics in organic chemistry», June 6-10 2011, Novosibirsk. P. 196.
- 6) Соколов Д.Н., Лузина О.А., Шернюков А.В., Салахутдинов Н.Ф. Синтез флавоноидных соединений на основе усниновой кислоты / V Всероссийская конференция с международным участием «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья», 23-26 апреля 2012. Барнаул. С. 143.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ. л.
Заказ № Тираж 120 экз.

Отпечатано на ротапринтере Новосибирского института
органической химии СО РАН им. Н. Н. Ворожцова.
630090, Новосибирск, 90, пр. акад. Лаврентьева, 9