

УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН

на правах рукописи



ЛИТВИНОВ
Юрий Михайлович

**МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ 2-АМИНО-4Н-ПИРАНОВ И
АННЕЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ИХ ОСНОВЕ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



Москва – 2009

Работа выполнена в лаборатории №25 Химии гетерофункциональных соединений Учреждения Российской академии наук Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Научный руководитель:

Доктор химических наук, профессор Шестопалов Анатолий Михайлович

Официальные оппоненты:

Доктор химических наук, профессор, Граник Владимир Григорьевич

Доктор химических наук, профессор, Зык Николай Васильевич

Ведущая организация:

Учреждение Российской академии наук

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

Защита диссертации состоится 22 сентября в 11:30 на заседании диссертационного совета Д 002.222.01 при Учреждении Российской академии наук Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский пр-т, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан 21 августа 2009 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 002.222.01

доктор химических наук



Л.А. Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Производные пирана занимают значимое место в ряду гетероциклических соединений как природного происхождения (антоцианины, флавоны, кумарины), так и синтезированных искусственно. Среди них функционализированные 2-амино-4*H*-пираны, содержащие электроакцепторные группы в 3 положении (нитрильную, сложнэфирную и др.) представляют собой один из их наиболее интенсивно изучаемых подклассов. Это связано как с большим разнообразием потенциально синтетически доступных структур – неанелированных пиранов, пиранов, анелированных с карбо- и гетероциклами, спиро-сочлененных пиранов – так и с широким спектром биологической активности, проявляемой данными соединениями. Ряд замещенных аминопиранов проявляет противоопухолевую активность за счет активации каспаз, связывания тубулина, ингибирования киназ Chk1 или белка Bcl-2, замедляющего апоптоз раковых клеток. Многие анелированные 2-амино-4*H*-пираны проявляют бактерицидную и фунгицидную активность. Пиримидиновые нуклосиды, содержащие фрагмент 2-амино-4*H*-пирана, подавляют развитие микроорганизмов, вызывающих лейшманиоз. Кроме того, наличие в структурах известных 2-амино-4*H*-пиранов функциональных групп, таких как аминогруппа, нитрильная, карбонильные группы, делает их перспективными полупродуктами для синтеза анелированных гетероциклов. Например, на основе 2-амино-4*H*-пиран-3-карбонитрилов синтезирован ряд гетероциклических аналогов такрина – обратимых ингибиторов ацетилхолинэстеразы, обладающих потенциалом для терапии болезни Альцгеймера.

Важным аспектом современной органической химии является разработка методов и подходов, позволяющих синтезировать соединения с практически важными свойствами при наименьших затратах реагентов, растворителей, энергии, времени. Это позволяет сделать органический синтез более эффективным с экологической и экономической точек зрения. Одним из таких подходов является использование мультикомпонентных реакций, которые в настоящее время прочно вошли в арсенал методов синтетической органической химии. Трудно представить современный органический синтез без реакций Ганча, Биджинелли, Уги, Гевальда и многих других. «Каскадные реакции» и «реакции домино» обеспечивают доступ к гетероциклическим системам, синтез которых затруднен или невозможен обычными методами. Традиционным методом синтеза 2-амино-4*H*-пиранов является взаимодействие метиленактивных карбонильных соединений с токсичными неспредельными нитрилами (аналогами отравляющего вещества «CS»). Лишь в последние годы, в конце 1990-х – начале 2000-х получил распространение трехкомпонентный метод синтеза данных соединений, исключающий необходимость выделения неспредельных нитрилов или неспредельных

карбонильных соединений и делающий синтез аминопиранов более удобным и современным.

Цель работы

- Изучение трехкомпонентной реакции альдегидов, производных цианоуксусной кислоты и ациклических, карбо- и гетероциклических карбонильных соединений, замещенных фенолов. Поиск новых реагентов для синтеза замещенных и аннелированных 2-амино-4*H*-пиранов.
- Изучение трехкомпонентной реакции карбо- и гетероциклических кетонов, производных цианоуксусной кислоты и метиленактивных карбонильных соединений с целью синтеза новых спиро-сочлененных 2-амино-4*H*-пиранов.
- Поиск новых мультикомпонентных реакций для синтеза 2-амино-4*H*-пиранов.
- Изучение реакционной способности 2-амино-4*H*-пиранов, в частности, исследование возможностей енаминитрильного или енаминосложноэфирного фрагмента аминопиранов в синтезе аннелированных гетероциклов.
- Изучение строения полученных соединений современными физико-химическими методами анализа, включая рентгеноструктурные исследования.

Научная новизна и практическая значимость работы

В работе предложены методы синтеза новых 2-амино-4*H*-пиранов, перспективных соединений для поиска биологической активности, а также являющихся полупродуктами для получения труднодоступных аннелированных гетероциклов.

Синтезированы новые 2-амино-4*H*-пираны на основе трехкомпонентной реакции ароматических альдегидов, малонитрила и 2-(ацетоацетокси)этилового эфира 2-метилакриловой кислоты, которая протекает селективно.

Путем реакций активированных фенолов, в частности, резорцина, β-аминофенола, сезамола с ароматическими альдегидами и малонитрилом получен ряд новых 2-амино-4*H*-хроменов.

На основе изучения взаимодействия 2-амино-4*H*-пиранов с гидразингидратом разработан новый мультикомпонентный метод синтеза пирано[2,3-*c*]пиразолов – четырехкомпонентная реакция ароматических альдегидов, малонитрила, β-кетозэфиров и гидразингидрата.

Разработан удобный универсальный метод синтеза 2'-аминоспиро[оксиндол-3,4'-((4*H*)-пиранов)] – трехкомпонентная реакция изатиннов, производных цианоуксусной кислоты и α-метиленкарбонильных соединений.

Разработан удобный метод синтеза 6'-амино-1,2-дигидро-5'-цианоспиро[(3*H*)-индол-3,4'-(4'*H*)-пирано[2,3-*c*]пиразол]-2-онов – одnoreакторное взаимодействие β-кетозэфиров, гидразингидрата с изатинами и малонитрилом.

Разработан новый мультикомпонентный метод синтеза пирано[2,3-с]пиразолов, спиро-сочлененных с гидрированными гетероциклическими кетонами – четырехкомпонентная реакция гетероциклических кетонов, малонитрила, β-кетозэфиров и гидразингидрата.

На основе исследования реакции ацилирования 2-амино-4*H*-пиранов разработан удобный метод синтеза пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-онов, и хромено[2,3-*d*][1,3]оксазин-4-онов. Для двух представителей класса пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-онов впервые получен ряд структурных данных.

Среди синтезированных соединений проведены биологические испытания 2-амино-4*H*-хроменов, которые выявили высокий потенциал данных соединений для поиска противораковой активности.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на Международной конференции молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов-2006» (Москва, 2006), XII симпозиуме по химии гетероциклов «Blue Danube» (Тихань, Венгрия, 2007), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007), 10-й конференции молодых ученых по химии «JCF-Frühjahrssymposium 2008» (Росток, Германия, 2008), 23-м Международном симпозиуме по органической химии серы (ISOCS-23, Москва, 2008), XI Всероссийской конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2008).

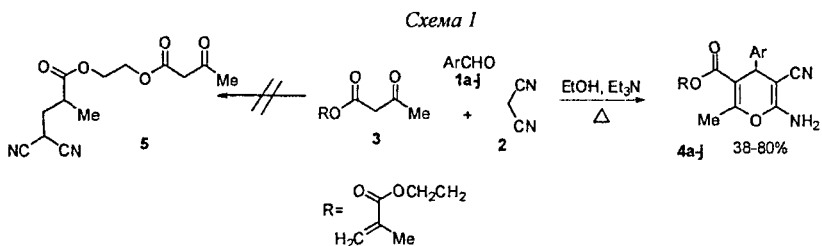
Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи и 6 тезисов докладов на научных конференциях.

Объем и структура работы. Материал диссертации изложен на 179 страницах, содержит 17 таблиц и 2 рисунка. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы. Библиография насчитывает 269 литературных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. 2-(Ацетоацетокси)этиловый эфир 2-метилакриловой кислоты - новый реагент в синтезе несаннелированных 2-амино-4*H*-пиранов

Трехкомпонентная реакция альдегидов **1**, малонитрила **2** и эфиров ацетоуксусной кислоты, приводящая к образованию 2-амино-4*H*-пиран-3-карбонитрилов, изучена относительно хорошо. В то же время развитие синтетических методов требует поиска новых реагентов и разработки методик для расширения их потенциала. Поскольку в условиях трехкомпонентного синтеза 2-амино-4*H*-пиран-3-карбонитрилов в основной среде в присутствии триэтиламина перэтерификация эфиров ацетоуксусной кислоты не происходит, а более жесткие условия перэтерификации (сильно кислая среда или алкогولات щелочных металлов) несовместимы с существованием 2-аминопиранов, перспективу представляют синтезы на основе предварительно функционализированных производных ацетоуксусной кислоты. Интересным объектом для исследования селективности является 2-(ацетоацетокси)этиловый эфир 2-метилакриловой кислоты **3**. Это соединение помимо активной метиленовой группы β-кетозфирного фрагмента содержит электронодефицитную двойную C=C связь, теоретически способную присоединять малонитрил по Михаэлю. В ходе проведения трехкомпонентной реакции соединения **3** с ароматическими альдегидами и малонитрилом установлено, что основным продуктом являются 2-амино-4*H*-пираны **4**, а продукт реакции Михаэля **5** (Схема 1). Выходы пиранов варьируются от средних до высоких, наиболее низкие наблюдаются при проведении синтеза с альдегидами **1g,h**, содержащими нитрогруппу, процесс сопровождается значительным осмолением. Ни в одном случае не наблюдались ни перэтерификация, ни присоединение малонитрила по C=C связи фрагмента метакриловой кислоты. Таким образом, разработан селективный метод синтеза метакрилоилоксиэтиловых эфиров 2-амино-4-арил-6-метил-3-циано-4*H*-пиран-5-карбоновой кислоты **4**.



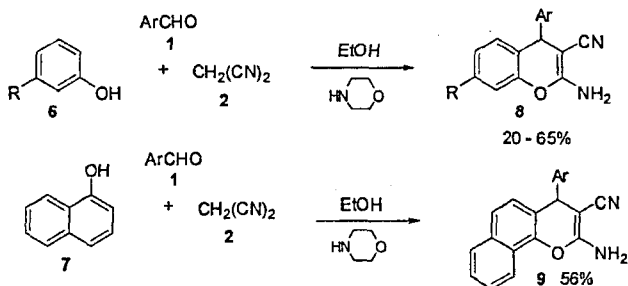
Ar = Ph (a), 2-Cl-6-F-C₆H₃ (b), 2,6-Cl₂C₆H₃ (c), 2,4-Cl₂C₆H₃ (d), 2,3-Cl₂C₆H₃ (e), 3,4-Cl₂C₆H₃ (f), 4-Cl-3-(O₂N)C₆H₃ (g), 2-O₂NC₆H₄ (h), 4-BrC₆H₄ (i), 3,4-OCH₂OC₆H₃ (j)

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H-спектроскопии.

2. Трехкомпонентный синтез 2-амино-4*H*-хроменов

В последние годы 2-амино-4*H*-хромены привлекают внимание исследователей благодаря своей выраженной противоопухолевой активности, связанной с аффинностью к тубулину. В данной работе мы синтезировали ряд новых 2-амино-4*H*-хроменов для исследования их биологической активности и сравнения с известными соединениями. В связи с этим для синтеза были выбраны соответствующие исходные альдегиды, а также активированные фенолы 6 – резорцин 6а, м-аминофенол 6б, м-диалкиламинофенолы 6с,д, 1-нафтол 7. Синтез проводили трехкомпонентным методом в этаноле в присутствии морфолина (Схема 2). Заместители в полученных соединениях 8а-с и 9 приведены в таблице 1.

Схема 2



1 Ar = Ph (а), 3,4-Cl₂C₆H₃ (г), 3-O₂NC₆H₄ (к), 4-MeOOC₆H₄ (л), 2-FC₆H₄ (м), 4-FC₆H₄ (н), 2,4-F₂C₆H₃ (о), 3,4-F₂C₆H₃ (р), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (q), 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂ (r), 3-Br-4,5-(MeO)₂C₆H₂ (с), 3,4-OCH₂O-5-MeOC₆H₂ (t), 3,4-OCH₂O-2,5-(MeO)₂C₆H (u), 3,4-OCH₂O-5,6-(MeO)₂C₆H (v)

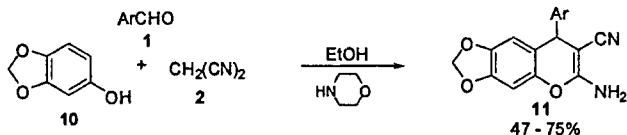
6 R = OH (а), NH₂ (б), NMe₂ (с), NEt₂ (д)

Таблица 1. Заместители в синтезированных соединениях 8, 9

Соединение	Ar	R	Соединение	Ar	R
8а	3-O ₂ NC ₆ H ₄	OH	8к	3-Br-4,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₂	NH ₂
8б	4-MeOOC ₆ H ₄	OH	8л	3-Br-4,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₂	NMe ₂
8с	2-FC ₆ H ₄	OH	8м	3,4-OCH ₂ O-5-MeOC ₆ H ₂	NMe ₂
8д	3,4-F ₂ C ₆ H ₃	OH	8н	3,4-OCH ₂ O-2,5-(MeO) ₂ C ₆ H	NMe ₂
8е	2-FC ₆ H ₄	NH ₂	8о	3,4-OCH ₂ O-5,6-(MeO) ₂ C ₆ H	NMe ₂
8ф	4-FC ₆ H ₄	NH ₂	8п	2-FC ₆ H ₄	NEt ₂
8г	2,4-F ₂ C ₆ H ₃	NH ₂	8q	4-FC ₆ H ₄	NEt ₂
8h	3,4-F ₂ C ₆ H ₃	NH ₂	8r	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	NEt ₂
8и	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	NH ₂	8с	Ph	OH
8j	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	NH ₂	9	3-Br-4,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₂	-

Для расширения многообразия исследованных 2-амино-4*H*-хроменов 8,9 мы использовали в качестве исходного вещества сезамол 10, природный фенол, выделенный из кунжутного масла. В результате были получены примеры синтеза представителей мало изученной гетероциклической системы – 8*H*-[1,3]диоксо[4,5-*g*]хромена 11 (Схема 3):

Схема 3



1 Ar = Ph (a), 2-Cl-6-FC₆H₃ (b), 2,6-Cl₂C₆H₃ (c), 4-ClC₆H₄ (w), 4-MeOC₆H₄ (x);
 11 Ar = Ph (a), 4-ClC₆H₄ (b), 2-Cl-6-FC₆H₃ (c), 2,6-Cl₂C₆H₃ (d), 4-MeOC₆H₄ (e)

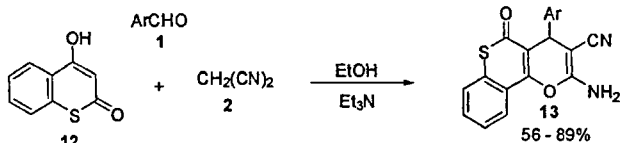
Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопии.

3. Синтез гетероаннелированных 2-амино-4H-пиранов

3.1. Синтез 2-амино-5-оксо-4H,5H-хромено[4,3-*b*]пиранов – новых пиранов, аннелированных с шестичленными серосодержащими гетероциклами

В литературе известен всего один пример синтеза 2-амино-4H-пиранов, аннелированных с шестичленными серосодержащими гетероциклами. 4-Гидрокси-2H-тиохромен-2-он **12** ранее не был использован в синтезе 2-амино-4H-пиранов. В связи с этим была предпринята попытка применения соединения **12** для получения аннелированных пиранов. При исследовании трехкомпонентной реакции ароматических альдегидов **1**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-2H-тиохромен-2-она **12** нами были синтезированы соединения нового класса – 2-амино-5-оксо-4H,5H-тиохромено[4,3-*b*]пираны **13** (Схема 4).

Схема 4



1 Ar = Ph (a), 2,4-Cl₂C₆H₃ (d), 4-MeOOC₆H₄ (f), 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂ (r), 4-ClC₆H₄ (w), 4-MeOC₆H₄ (x), 4-*i*-PrOC₆H₄ (y), 2-(4-ClC₆H₄CH₂O)C₆H₄ (z);

13 Ar = Ph (a), 4-ClC₆H₄ (b), 2,4-Cl₂C₆H₃ (c), 4-MeOOC₆H₄ (d), 4-MeOC₆H₄ (e), 4-*i*-PrOC₆H₄ (f), 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂ (g), 2-(4-ClC₆H₄CH₂O)C₆H₄ (h)

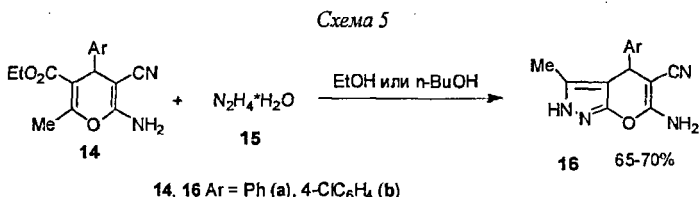
Необходимо отметить, что синтез данных серосодержащих гетероциклов представляет интерес в связи с тем, что кислородные аналоги – хромено[4,3-*b*]пираны – были использованы для получения антикоагулянта крови варфарина. Серные аналоги до настоящего времени не были известны. Соединения получены с выходами от средних до высоких. Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопии.

3.2. Синтез 6-амино-4-арил-2,4-дигидропирано[2,3-с]пирозол-5-карбонитрилов. Рециклизация и четырехкомпонентный синтез

В синтезе 6-амино-2,4-дигидропирано[2,3-с]пирозол-5-карбонитрилов традиционно использовались двухкомпонентные методы синтеза (реакция неспределных нитрилов с пиразололами или арилиден-пиразолонов с малононитрилом). В последние годы получил развитие трехкомпонентный синтез – на основе реакции карбонильных соединений, малононитрила и пиразолонов.

3.2.1. Рециклизация этиловых эфиров 2-амино-4-арил-6-метил-3-циано-4H-пиран-5-карбоновых кислот с гидразингидратом – практический ретросинтетический путь создания мультикомпонентного метода синтеза 6-амино-2,4-дигидропирано[2,3-с]пирозол-5-карбонитрилов

В ходе исследования химических свойств замещенных 2-амино-4H-пиранов при взаимодействии пиранов **14a,b** с гидразингидратом **15** было обнаружено образование пирано[2,3-с]пирозолов **16a,b** (Схема 5).

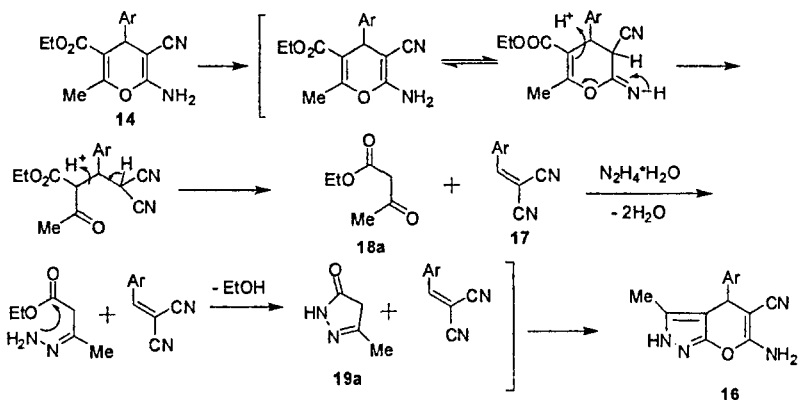


В последнее время получает развитие так называемый практический ретросинтетический метод поиска новых реакций, включающий в себя расщепление исходного соединения на реакционноспособные интермедиаты под действием химического реагента, выделение продукта реакции и последующий подбор реагентов взамен интермедиатов, приводящих к тому же конечному продукту¹. С учетом известных данных о реакционной способности производных цианокусусной кислоты в синтезе 2-амино-4H-пиранов, а также склонности аминопиранов к ретрораспаду на исходные компоненты (альдегиды, малононитрил, метиленкарбонильные соединения), было сделано предположение о возможной схеме протекания реакции. Образование пирано[2,3-с]пирозола невозможно без раскрытия пиранового цикла. Вероятно, вначале протекает ретрораспад исходного пирана с образованием бензальмалононитрила **17** и этилового эфира ацетоксусной кислоты **18a**. Последний взаимодействует с гидразингидратом **15**, образуя пиразолон **19a** с отщеплением

¹ Шестопалов А.М., Родиновская Л.А., Шестопалов А.А. в кн. «Азотсодержащие гетероциклы», том 1, Под ред. В.Г. Карцева. -М.:МБФНЦ(ICSPF) PRESS, 2006, с. 147-156.

молекулы этанола. Взаимодействие пиразолона **19a** с бензальмалононитрилом **17a** приводит к образованию пиранопиразола **16** (Схема 6).

Схема 6

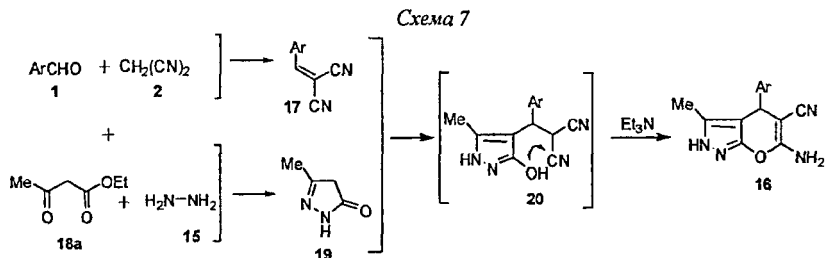


По всей видимости, циклизация с элиминированием молекулы этанола и двух молекул воды на стадии формирования стабильного пиразолона **19a**, способного находиться в нескольких таутомерных формах, делает суммарный процесс в данных условиях необратимым, и образующийся пирано[2,3-с]пиразол **16** не содержит примеси исходного неаннелированного 2-амино-4H-пирана. Такая схема рециклизации косвенно доказана синтезом пирано[2,3-с]пиразолов из неопределенных нитрилов **17** и пиразолонов **19** или трехкомпонентным синтезом из соответствующих альдегидов, малонитрила и β-кетозэфиров. Таким образом, рециклизация этиловых эфиров 2-амино-4-арил-6-метил-3-циано-4H-пиран-5-карбоновых кислот **14** в 6-амино-4-арил-2,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-5-карбонитрилы **16** под действием гидразингидрата представляется практическим (а не умозрительным) ретросинтетическим подходом к разработке нового метода синтеза соединений **16**.

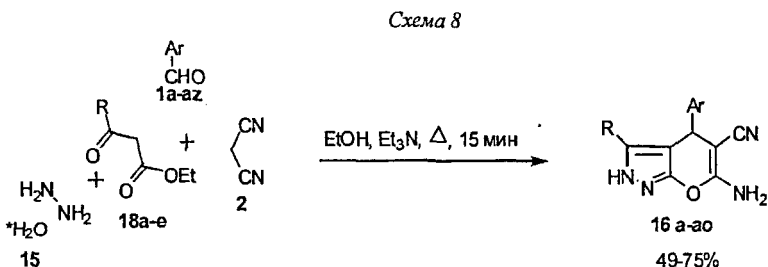
3.2.2. Новая четырехкомпонентная реакция альдегидов, малонитририла, β-кетозэфиров и гидразингидрата – удобный препаративный метод синтеза 6-амино-4-арил-2,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-5-карбонитрилов

На основе вышеизложенной гипотезы о ретрораспаде аминопиранов было сделано предположение, что для получения 6-амино-2,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-5-карбонитрилов возможно введение в реакцию одновременно четырех компонентов: ароматического альдегида **1**, малонитрила **2**, ацетоуксусного эфира **18a** и гидразингидрата **15**. При этом, по-видимому, процесс протекает как реакция «домино» или каскадная реакция. Вначале протекают параллельные реакции: реакция Кневенагеля

альдегида **1** с малононитрилом **2**, приводящая к образованию арилиденмалононитрила **17**, синтез пиразолона **19a** по реакции ацетоуксусного эфира **18a** с гидразингидратом **15**. Затем в результате реакции Михаэля между соединениями **17** и **19a** образуется аддукт **20**, циклизующийся в пирано[2,3-*c*]пиразол **16** по реакции гетеро-Торпа-Циглера (Схема 7).



Четырехкомпонентный синтез удалось реализовать на практике при одновременном смешивании исходных соединений и кратковременном кипячении в этаноле в присутствии триэтиламина. В реакцию вступают различные ароматические альдегиды **1a-az** с электроноакцепторными и электронодонорными заместителями. Кроме того, варьирование β-кетозэфиров **18a-e** также оказалось возможным: помимо ацетоуксусного эфира были использованы β-кетоз эфиры с заместителем с более длинной цепью **18b-d**, а также бензоилуксусный эфир **18e**. Данным методом удалось синтезировать большой ряд пирано[2,3-*c*]пиразолов **16a-ao** (Схема 8).



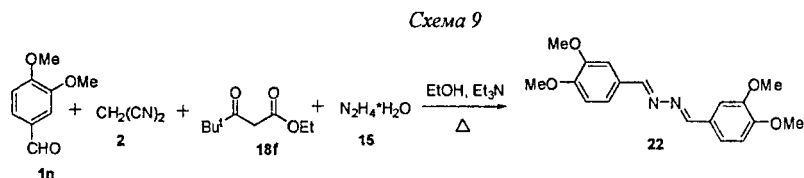
1a-az Ar = Ph (a), 2-Cl-6-FC₆H₃ (b), 2,6-Cl₂C₆H₃ (c), 4-Cl-3-(O₂N)C₆H₃ (g), 2-O₂NC₆H₄ (h), 4-MeOOC₆H₄ (l), 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂ (r), 4-ClC₆H₄ (w), 4-MeOC₆H₄ (x), 2,6-F₂C₆H₃ (aa), 3-ClC₆H₄ (ab), 3-BrC₆H₄ (ac), 3-Br-6-FC₆H₃ (ae), 4-Br-2-FC₆H₃ (af), 3-Br-6-(MeO)C₆H₃ (ag), 4,5-(OCH₂O)C₆H₂ (aj), 2-F₃CC₆H₄ (ah), 4-F₃CC₆H₄ (ai), 4-Me₂NC₆H₄ (aj), 3-HOC₆H₄ (ak), 2,3-(MeO)₂C₆H₃ (al), 2,5-(MeO)₂C₆H₃ (am), 3-(MeO)-4-(*i*-PrO)C₆H₃ (an), 3-(MeO)-4-(PhCH₂O)C₆H₃ (ao), 3-(2-ClC₆H₄CH₂O)C₆H₄ (ap), 3-(2-BrC₆H₄OCH₂)-4-(MeO)C₆H₃ (aq), 3-(MeO)-4-(O(CH₂CH₂)₂NCH₂CH₂O)C₆H₃ (ar), 3-(MeO)-4-(Et₂N-C(=O)CH₂O)C₆H₃ (as), 1-C₁₀H₇ (at), 1-(2-MeO)C₁₀H₆ (au), 4-C₈H₄N (av), 3-C₈H₄N (aw), 3-C₄H₃O (ax), 2-C₄H₃S (ay), 5-Cl-3-Me-1-(4-MeC₆H₄)-1*H*-pyrazol-4-yl (az)

18a-e R = Me (a), Et (b), *n*-Pr (c), MeOCH₂ (d), Ph (e)

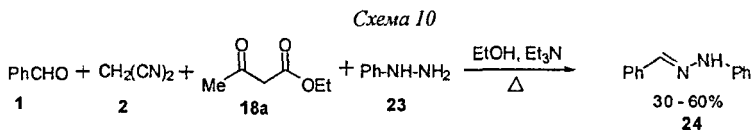
В работе проводится сравнение нового метода с известными в литературе (включая двух- и трехстадийные методы, например, взаимодействие нитрилов **17** и пиразолонов **19**, 4-

арилиденпиразолонов **21** и малонитрила **2** и другие). Четырехкомпонентный синтез позволяет синтезировать 2,4-дигидропирано[2,3-с]пиразолы с выходами, близкими к выходам в постадийных методах, при этом новый метод более удобен в препаративном плане, поскольку не требует выделения промежуточных продуктов.

Варьирование исходных реагентов в четырехкомпонентном синтезе пирано[2,3-с]пиразолов имеет ограничения. Так, при введении в реакцию пивалоилуксусного эфира **18f** ($R^2 = Bu^1$) и продолжительном кипячении в качестве продукта был выделен [(3,4-диметоксифенил)метил]енгидразон 3,4-диметоксбензальдегида **22**. Таким образом, в случае стерически затрудненных β -кетозэфиров наблюдается нарушение селективности реакции (Схема 9).

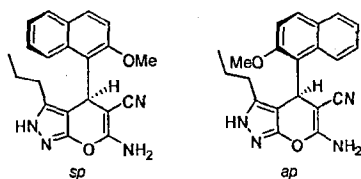


При попытке использования фенилгидразина **23** в четырехкомпонентной реакции для получения N-замещенных пиранопиразолов при любом порядке смешивания исходных веществ единственным кристаллическим продуктом являлся 2-бензилиден-1-фенилгидразин **24** (Схема 10).



Таким образом, разработанный нами новый четырехкомпонентный метод синтеза 6-амино-2,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-5-карбонитрилов представляет широкие возможности для получения N-незамещенных пиранопиразолов, обладая при этом определенными ограничениями.

Строение синтезированных соединений подтверждено элементарного анализа, ИК-, ЯМР 1H -спектроскопии. В соединениях, содержащих объемные заместители в 4 положении, затруднено вращение вокруг связи C(4) – C(1'), что подтверждается методом спектроскопии ЯМР. Так, в спектре ЯМР 1H соединения **16ae** ($R^1 = 1-(2-MeO)C_{10}H_6$, $R^2 = Pr^t$), при 299K наблюдается присутствие двух атропоизомеров *sr* и *ap* (соотношение 2:1), на что указывает удвоение сигналов протона H4 пиранового цикла, группы OCH₃, ароматических протонов, а также сигналов групп 2-NH, 6-NH₂ и CH₃ пропильного заместителя/

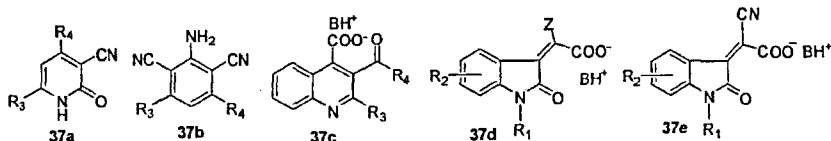


4. Синтез спиросоюлененных 2-амино-4*H*-пиранов

4.1. Синтез 2'-амино-1,2-дигидроспиро[(3*H*)-индол-3,4'-(4'*H*)-пиран]-2-онов

В продолжение наших исследований по синтезу 2-амино-4*H*-пиранов мы решили изучить возможности и ограничения трехкомпонентной реакции для получения замещенных и ашелированных 2-аминоспиро[(3*H*)-индол-3,4'-(4'*H*)-пиранов] 25-30. Для проведения синтезов нами был выбран изатин и ряд его производных 31, замещенных как по атому азота, так и в бензольном цикле, а также ряд производных цианоксусной кислоты 2, 32. В качестве α -метилкарбонильных соединений были выбраны ациклические ди- и трикарбонильные соединения 18, 33, шклические β -дикетоны 34, а также мета-аминофенол 6b, лактон триацетовой кислоты 35, 4-гидроксикумарин 36, 2-пиразолон 19a-f. Такой подбор реагентов позволил значительно расширить границы трехкомпонентной реакции и изучить влияние заместителей и строения исходных реагентов в целом на региоселективность и выход целевых соединений. В работе обсуждаются возможные побочные реакции, способные при взаимодействии изатинов 31, производных цианоксусной кислоты 2, 32 и карбонильных соединений 18, 33 приводить к нежелательным продуктам 37 (3-цианопиридин-2(1*H*)-онам 37a, 2,6-дигидроанилинам 37b, солям хинолин-3-карбоновых 37c и (2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)уксусных 37d,e кислот, схема 11), предложены способы предотвращения их образования и причины селективного образования основных продуктов 25.

Схема 11



В результате исследований был разработан универсальный селективный трехкомпонентный метод синтеза замещенных 2'-амино-1,2-дигидроспиро[(3*H*)-индол-3,4'-(4'*H*)-пиран]-2-онов 25-30, (Схема 12, Таблица 2).

Схема 12

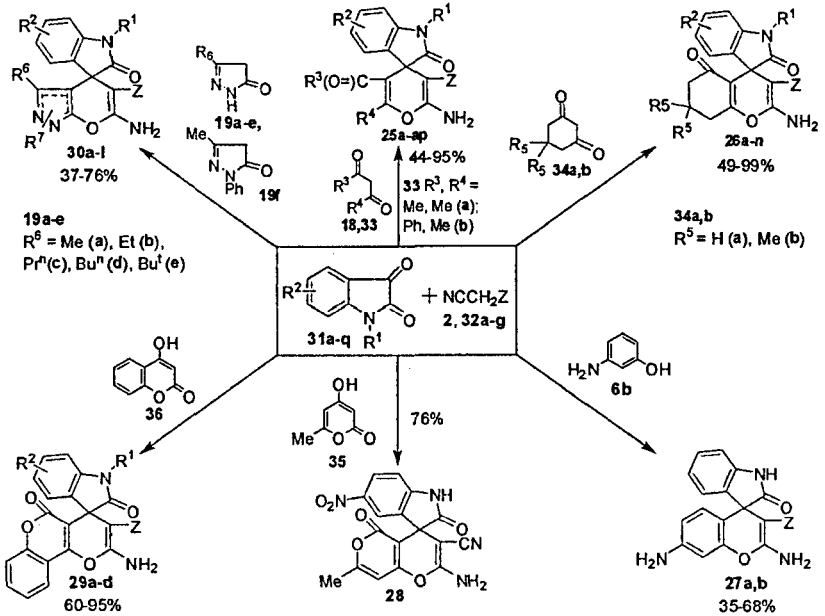


Таблица 2. Исходные соединения 18,31,32 для синтеза спиро[3'H-индол-3',4-(4H)-пиранов]

Соединения	Заместители
18g-o	$R^3, R^4 = \text{OMe, Me (g); OPr}^t, \text{Me (h); OBU}^t, \text{Me (i); OCH}_2\text{CH=CH}_2, \text{Me (j); OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe, Me (k); OCH}_2\text{Ph, Me (l); OMe, CH}_2\text{OMe (m); OMe, CH}_2\text{CO}_2\text{Me (n); OEt, CH}_2\text{CO}_2\text{Et (o)}$
31a-q	$R^1, R^2 = \text{H, H (a); H, 5-Cl (b); H, 5-Br (c); H, 5-NO}_2\text{ (d); H, 5-Me (e); H, 7-Me (f); Me, H (g); Pr}^t, \text{H (h); CH}_2\text{CH=CH}_2, \text{H (i); CH}_2\text{C}\equiv\text{CH, H (j); CH}_2\text{Ph, H (k); CH}_2\text{CO}_2\text{Me, H (l); CH}_2\text{CO}_2\text{Et, H (m); CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph, H (n); CH}_2\text{OH, H (o); CH}_2\text{N(CH}_2\text{CH}_2)_2, \text{H (p); CH}_2\text{CONH}_2, \text{H (q)}$
32a-g	$Z = \text{CO}_2\text{Me (a); CO}_2\text{Et (b); CO}_2\text{Pr}^t\text{ (c); CO}_2\text{Bu}^t\text{ (d); CO}_2\text{Bu}^n\text{ (e); CO}_2\text{(CH}_2)_2\text{OMe (f); CO}_2\text{CH}_2\text{Ph (g)}$

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ^1H и масс-спектрометрии. Для более подробного изучения структуры спиро-сочлененных пиранов данного типа было проведено рентгеноструктурное исследование соединения 25ae (Рис. 1)².

² Рентгеноструктурное исследование проведено сотрудником Учреждения Российской Академии Наук Института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН к.х.н. Нестеровым В.Н.

Как и в случае ранее исследованных замещенных 2-амино-4*H*-пиранов, в которых конформация гетероцикла – уплощенная ванна, в молекуле **25ae** пирановый цикл также находится в конформации сильно уплощенной ванны: атомы O(1) и C(4) выходят из плоскости, проведенной через четыре остальных атома цикла (плоскость выполняется с точностью $\pm 0.011 \text{ \AA}$) на 0.070 и 0.146 \AA соответственно.

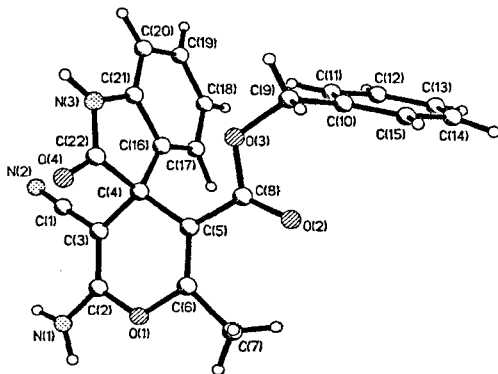
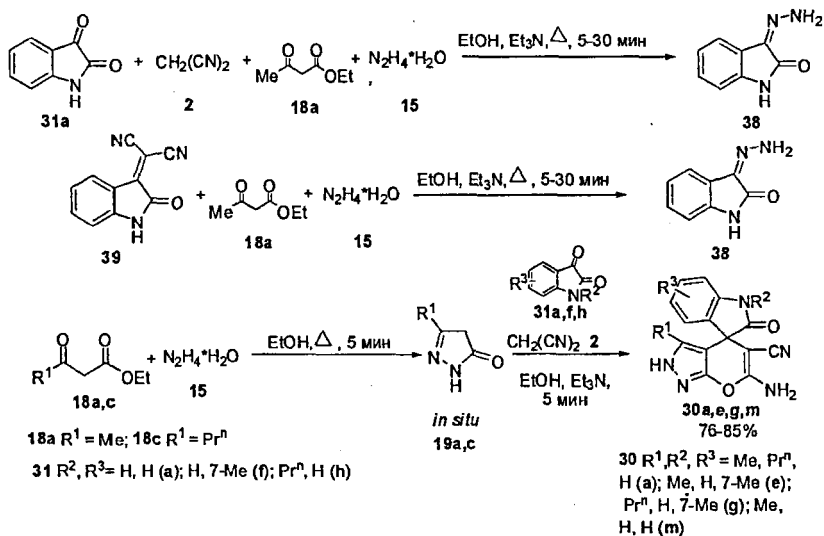


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **25ae**

Перегибы гетероцикла по линиям O(1)···C(4), C(2)···C(6) и C(3)···C(5) достаточно малы и соответственно равны 10.0, 5.9 и 9.5°. Гидрированный индольный фрагмент перпендикулярен плоской части гетероцикла (двугранный угол равен 89.9°). Спиросочленение гетероциклов обуславливает стерическое напряжение в данном фрагменте молекулы и, как следствие, приводит к заметному увеличению длин связей при атоме C(4) по сравнению со стандартными значениями.

Для расширения многообразия подходов к синтезу соединений **30** была предпринята попытка синтеза данных спиро-сочлененных пиранопиразолов четырехкомпонентным методом. В случае изатина **31a** реакция протекает с образованием устойчивого 3-моногидразона изатина **38** при одновременном добавлении остальных реагентов – малонитрила **2**, ацетоуксусного эфира **18a**, гидразингидрата **15** – вне зависимости от продолжительности нагревания (5-30 мин). При предварительном синтезе 2-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)малонитрила **39** и введении его в реакцию с ацетоуксусным эфиром **18a** и гидразингидратом **15** также образовывался продукт **38**. Однако, при изменении последовательности прибавления реагентов, была разработана новая одnoreакторная модификация 4-компонентной реакции. При этом первоначально проводят реакцию соответствующего β -кетозфира **18** и гидразингидрата **15** в этаноле при кипячении в течение 5 минут. Далее, не выделяя образующийся пиразолон **19a,b**, к реакционной смеси добавляют одновременно изатин **31a,f,h**, малонитрил **2** и триэтиламин и продолжают кипячение еще 5 мин. В этих условиях были получены соединения **30a,e,g,m** с выходом 76-85% (Схема 13).

Схема 13



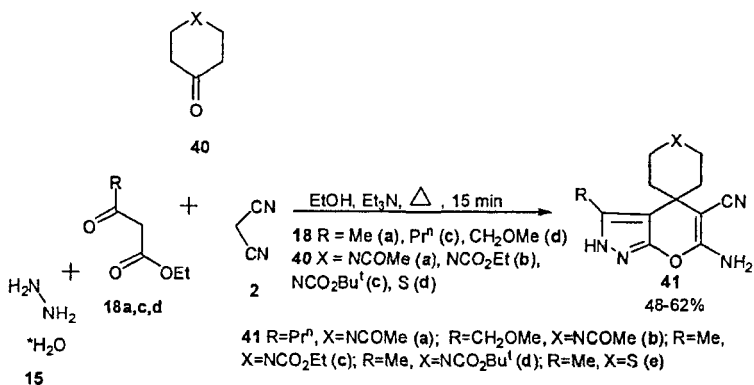
Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ЯМР 1H и масс-спектрометрии.

4.2. Четырехкомпонентный синтез 6-амино-2,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-5-карбонитрилов, спиро-сочлененных с шестичленными гидрированными гетероциклами

Синтез пиранопиразолов, спиро-сочлененных с шестичленными гидрированными гетероциклами, ранее был проведен трехкомпонентным методом. В настоящей работе был исследован синтез соединений данного класса в условиях четырехкомпонентной реакции, разработанных для 4-арилзамещенных пиранопиразолов 16.

Были использованы шестичленные насыщенные гетероциклические кетоны 40: пиперидин-4-оны 40a-с и тетрагидропиран-4-он 40d. В отличие от синтеза на основе изатинов, четырехкомпонентная гетероциклизация с гидрированными гетероциклическими кетонами протекает без выделения промежуточных продуктов и позволяет получать спиро-сочлененные пиранопиразолы 41 в одну стадию с выходами не ниже средних (Схема 14).

Схема 14



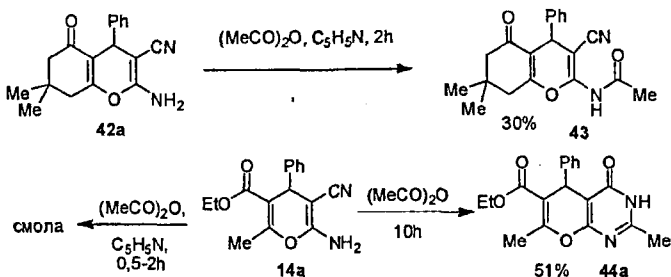
Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ¹H и масс-спектрометрии.

5. Синтез аннелированных гетероциклов на основе 2-амино-4H-пиранов. Реакции замещенных пиранов с уксусным ангидридом.

Енаминонитрильный или енаминосложноэфирный фрагмент замещенных 2-амино-4H-пиранов предоставляет интересные возможности для синтеза аннелированных гетероциклов. Так, один из основных способов синтеза замещенных пирано[2,3-d]пиримидин-4-онов включает реакцию уксусного ангидрида с замещенными 2-амино-3-циано-4H-пиранами без катализатора или в присутствии основных катализаторов (пиридин). Однако эта реакция не всегда протекает селективно и в некоторых случаях останавливается на образовании 2-ацетиламино-4H-пиранов.

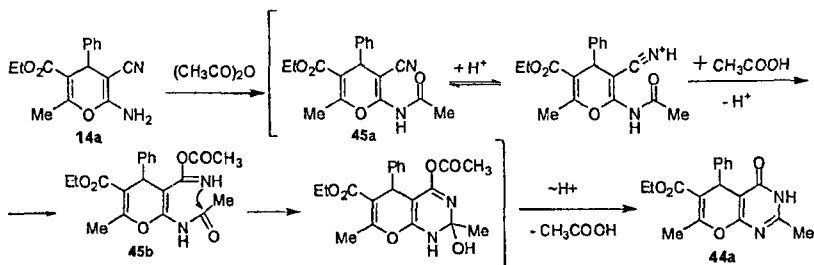
Было решено проводить исследования селективности данной реакции. При проведении реакции 2-амино-7,7-диметил-5-оксо-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрила (42a) с уксусным ангидридом в присутствии пиридина было получено N-ацетилпроизводное 43 с низким выходом, поскольку реакция сопровождается сильным осмолением. Напротив, реакция этилового эфира 2-амино-6-метил-4-фенил-3-циано-4H-пиран-5-карбоновой кислоты (14a) с уксусным ангидридом при нагревании в течение 10 ч без катализатора привела к этиловому эфиру 2,7-диметил-4-оксо-5-фенил-3,5-дигидро-4H-пирано-[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (44a), а реакция в присутствии пиридина – к смолообразной смеси продуктов (Схема 15).

Схема 15



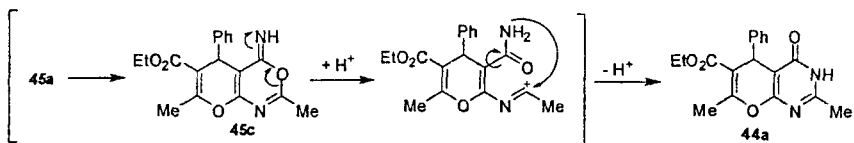
При варьировании условий реакции и катализаторов было впервые обнаружено, что в присутствии каталитических количеств (0.1 экв.) серной кислоты реакция уксусного ангидрида с 2-амино-4H-пиран-3-карбонитрилом 14а протекает высокоселективно с образованием замещенного и аннелированного пирано[2,3-d]пиримидин-4-она 44а. В то же время значительно снижается продолжительность реакции – с 6 – 10 ч без катализатора до 5 – 10 мин с катализатором. Действие кислотного катализатора можно объяснить исходя из предполагаемой схемы протекания процесса, протекающего в достаточно жестких условиях. Вероятно, при данном взаимодействии вначале аминогруппа подвергается ацилированию с образованием 2-ацетиламинопирана 45а, затем протекает обратимое протонирование и сольволиз нитрильной группы. После этого атом азота эфира имидокислоты 45b присоединяется по 2-ацетиламиногруппе, а элиминирование уксусной кислоты приводит к конечному продукту 44а. В таком случае присутствие сильной кислоты ускоряет сольволиз нитрильной группы за счет смещения равновесия в сторону протонированной формы нитрила, обладающего очень низкой основностью (Схема 16).

Схема 16



Альтернативный предполагаемый механизм включает циклизацию интермедиа 45b в 4-имино[1,3]оксазин 45с, который за счет перегруппировки Димрота трансформируется в пирано[2,3-d]пиримидин-4-он 44а (Схема 17). Во втором случае также имеет значение протонирование нитрила 45а, повышающее его электрофильность. Обе схемы носят характер гипотезы, поскольку ни один из интермедиатов 45b,с выделен не был.

Схема 17



5.1. Кислотно-катализируемые реакции замещенных 2-амино-4H-пиран-3-карбонитрилов с уксусным ангидридом

Для изучения синтетического потенциала разработанного нами метода мы распространили его на ряд замещенных и аннелированных 2-амино-4H-пиранов, не содержащих помимо 2-аминогруппы дополнительных функций OH, NH, способных подвергаться ацилированию. В результате были получены разнообразные замещенные 44a-f и аннелированные пирано[2,3-d]пиримидин-4-оны 46-50 по реакции пиранов 11, 13, 14, 42, 51, 52 (Схема 18, Таблица 3).

Схема 18

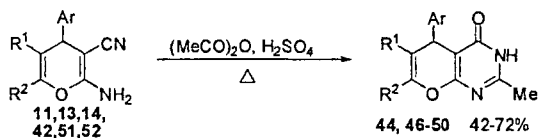
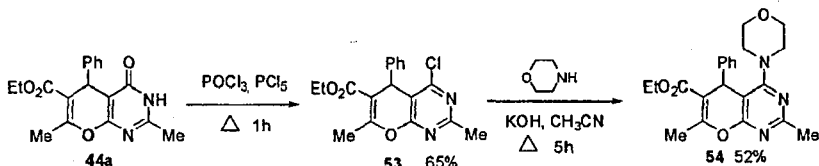


Таблица 3. Синтезированные пирано[2,3-d]пиримидин-4-оны 44,46-50

Соединения	R ¹	R ²	Ar	Соединения	R ¹	R ²	Ar
14a, 44a	CO ₂ Et	Me	Ph	42d, 46d			2-C ₄ H ₃ S
14b, 44b	CO ₂ Et	Me	4-ClC ₆ H ₄	11a, 47a			Ph
14c, 44c	CO ₂ Et	Me	2-C ₄ H ₃ O	11c, 47b			2-Cl-6-FC ₆ H ₄
14d, 44d	CO ₂ Et	Me	2-C ₄ H ₃ S	11e, 47c			4-MeOOC ₆ H ₄
14e, 44e	COMe	Me	2-ClC ₆ H ₄	48, 51			4-ClC ₆ H ₄
14f, 44f	CO ₂ Et	CH ₂ Cl	4-ClC ₆ H ₄	49, 52			Ph
42a, 46a			Ph	13a, 50a			Ph
42b, 46b			2-ClC ₆ H ₄	13b, 50b			4-ClC ₆ H ₄
42c, 46c			3,4-OCH ₂ O- 2,5-(MeO) ₂ C ₆ H	13e, 50c			4-MeOC ₆ H ₄

Таким образом, разработанный метод является общим для ряда неаннелированных и аннелированных 2-амино-4*H*-пиранов. Для исследования возможности дальнейшей функционализации полученных пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-онов была осуществлена цепочка превращений: пиримидин-4-он **44a** → 4-хлорпиримидин **53** → 4-диалкиламинопиримидин **54** с использованием стандартных методик (Схема 19).

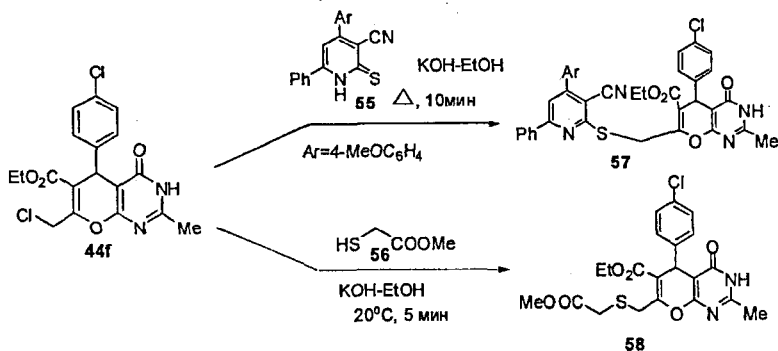
Схема 19



Достаточно хорошие выходы указывают на тот факт, что пирановый цикл оказался устойчивым по отношению как к оксихлориду фосфора, так и к морфолину. Данные реагенты вызывают рециклизацию и расщепление 2-амино-4*H*-пиранов. Вероятно, увеличенная устойчивость пиранового цикла к раскрытию в данном случае связана с аннелированием с пиримидиновым циклом и отсутствием свободной экзоциклической аминогруппы.

Функционализации была подвергнута также и боковая цепь: в соединении **44f** проведено замещение хлора хлорметильной группы на *S*-нуклеофилы **55**, **56** (Схема 20).

Схема 20

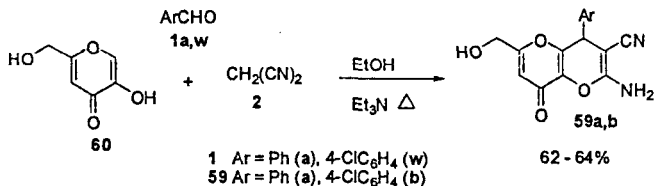


Строение синтезированных соединений **44,46-50,53,54,57,58** подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ¹H-, ¹³C-спектроскопии и масс-спектрометрии.

5.2. Кислотно-катализируемые реакции замещенных 2-амино-4H-пиран-3-карбонитрилов, содержащих OH-, NH- группы, с уксусным ангидридом

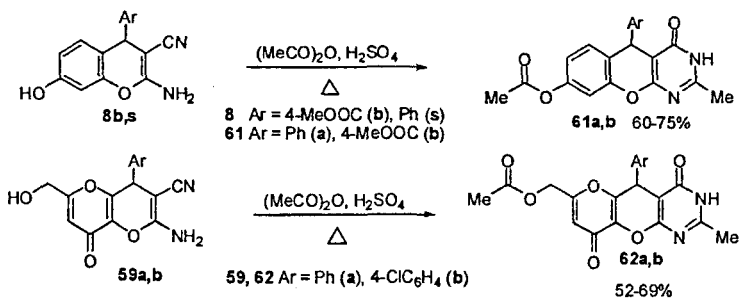
Предметом дальнейшего интереса стало поведение в условиях кислотно-катализируемого ацилирования 2-амино-4H-пиранов, содержащих дополнительные группы OH, NH. Для этой цели были специально синтезированы 2-амино-6-гидрокси-8-оксо-4,8-дигидропирано[3,2-*b*]пиран-3-карбонитрилы **59** на основе трехкомпонентной реакции койевой кислоты **60** с ароматическими альдегидами **1** и малонитрилом **2** (Схема 21).

Схема 21



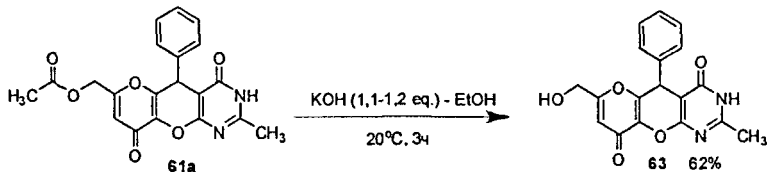
При ацилировании пиранов **8b,s** и **59a-c** были получены пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-оны **61, 62**, в которых OH-группы подверглись ацетилированию (Схема 22).

Схема 22



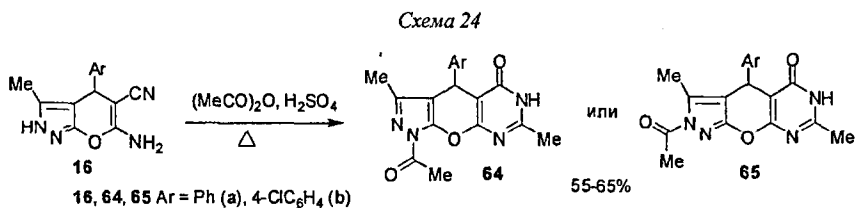
Для удаления ацетильной группы был использован щелочной гидролиз (Схема 23):

Схема 23



При исследовании ацилирования пирано[2,3-*c*]пиразолов **16a,b** стала актуальной проблема определения региоселективности реакции. Среди двух возможных направлений N-ацилирования требовалось определить, образуется ли продукт N1- либо N2-ацилирования, или происходит образование обоих продуктов **64, 65** (Схема 24), а также оценить наличие

примеси N-неацилированного пиразоло[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидина (его формирование в качестве основного продукта маловероятно).



По данным ИК- и ЯМР ¹H, ¹³C-спектроскопии из соединений 16а,б образуются индивидуальные продукты, при этом в их спектрах присутствуют дополнительные сигналы метильной группы (2.55 м.д. ¹H, 23.04 м.д. ¹³C) и карбонильной группы (1740 см⁻¹, 170.84 м.д. ¹³C), что свидетельствует о полном исчерпывающем ацилировании. Однако, надежное определение региоизомеров по этим данным было затруднительно, а привлечение дополнительных методик ЯМР нецелесообразно вследствие сравнительно низкой растворимости продукта. Кроме того, по данным Кембриджского банка структурных данных, в литературе отсутствуют результаты РСА для пирано[2,3-d]пиримидин-4-онов, полученных взаимодействием 2-амино-4H-пиранов с уксусным ангидридом. В связи с этим было проведено рентгеноструктурное исследование³ продуктов ацилирования пиранов 16а,б. Данные РСА свидетельствуют о формировании продуктов N2-ацилирования 65 в обоих случаях (Рис.2).

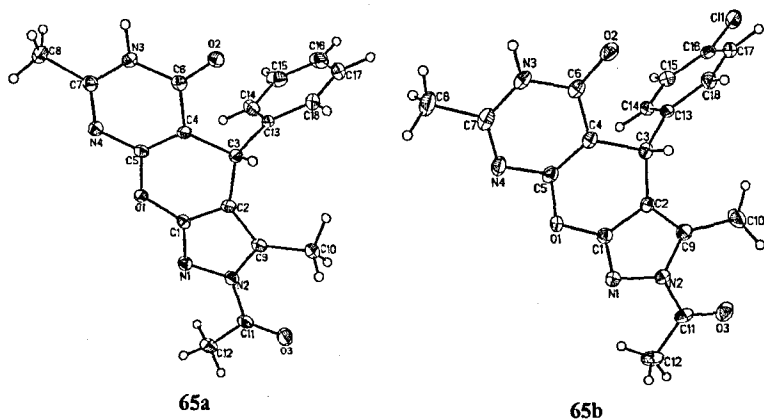


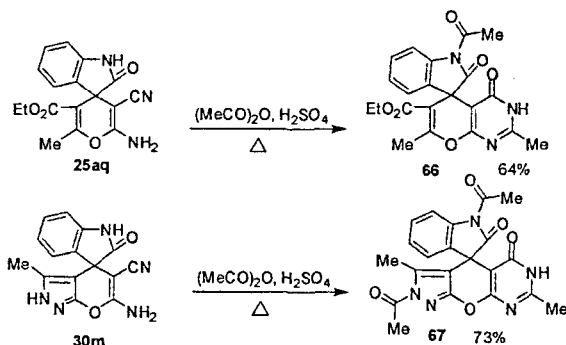
Рисунок 2. Молекулярная структура соединений 65а,65б

³ Рентгеноструктурное исследование проведено сотрудником Учреждения Российской Академии Наук Института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН к.ф.-м.н. Супоничким К.Ю.

В отличие от 2-амино-4*H*-пиранов, в которых пирановый цикл принимает конформацию уплощенной ванны, пирановый цикл в соединениях **65** является практически плоским (плоскость выполняется с точностью ± 0.02 Å). Плоскость ацетильной C12-C11-O3 группы практически совпадает с плоскостью гетероцикла, карбонильный кислород O3 расположен *анти*-перипланарно по отношению к азоту N1.

Дальнейший интерес представляли исследования ацилирования спиро-сочлененных 2'-амино[(3*H*)-индол-3,4'-(4'*H*)-пиран]-2-онов **25**, **30**. Данные ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопии продуктов **66**, **67** надежно свидетельствуют об ацилировании по атому азота индольного фрагмента соединений, а при реакции соединения **30m** также подвергается ацилированию пиразольный атом азота (Схема 25).

Схема 25



Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопии.

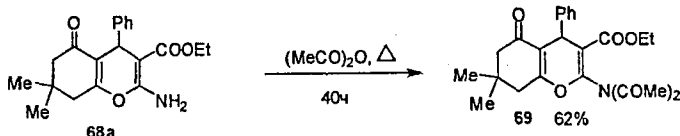
5.3. Реакции этиловых эфиров 2-амино-4*H*-пиран-3-карбоновых кислот с укусным ангидридом: синтез 5,7,8,9-тетрагидро-4*H*,6*H*-хромено[2,3-*d*][1,3]оксазин-4-онов

На следующем этапе работы было изучено взаимодействие с укусным ангидридом эфиров 2-амино-4*H*-пиран-3-карбоновых кислот. Замена нитрильной группы на сложноэфирную в исходных аминопиранах являлась логичным продолжением исследований. С другой стороны, последовательность процессов, аналогичная протекающей при ацилировании 2-амино-4*H*-пиран-3-карбонитрилов (ацилирование аминогруппы и замыкание цикла), в результате привела бы к пирано[2,3-*d*][1,3]оксазин-4-онам, представителям мало изученной гетероциклической системы. Согласно литературным данным, производные [1,3]оксазин-4-онов синтезируют, как правило, исходя из енаминокарбоновых кислот. 2-Амино-4*H*-пиран-3-карбоновые же кислоты труднодоступны (гидролиз их эфиров

сопровождается раскрытием пиранового цикла), поэтому гетероциклизация в пиранооксазин исходя непосредственно из сложных эфиров, представила бы значительный практический интерес.

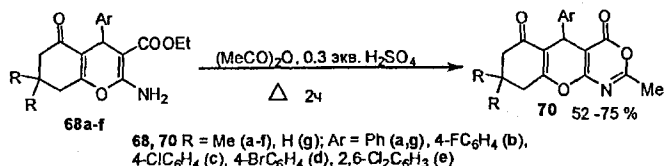
В качестве модельных соединений были выбраны этиловые эфиры 2-амино-5,7,8,9-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбоновых кислот **68**. На практике они оказались менее реакционноспособными субстратами, чем соответствующие карбонитрилы. В отсутствие катализатора протекает только диацилирование аминогруппы при продолжительном кипячении – 40 ч (Схема 26).

Схема 26



При использовании каталитических количеств кислоты и кипячении в течение 2 ч удалось синтезировать ранее не известные 5,7,8,9-тетрагидро-4*H*,6*H*-хромено[2,3-*d*][1,3]оксазин-4-оны **70** (Схема 27).

Схема 27



Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопии и масс-спектрометрии.

6. Биологические исследования 2-амино-4*H*-хроменов

Для установления общих закономерностей противоопухолевой активности и соотношения с литературными данными были проведены предварительные исследования цитотоксической активности ряда 2-амино-4*H*-хроменов **8** на клетках линии DU 145 рака простаты методом МТТ-колориметрии⁴. Для улучшения растворимости соединений в среде была проведена серия экспериментов с добавлением β-циклодекстрина. Вначале были проведены измерения активности ИС при 1×10^{-5} М. Наиболее низкую активность показали соединения (ИС 0-20%) **8a-d** (содержащие 7-ОН-группу, **8a,b** – сильные электрооакцепторные группы NO₂, COOMe в 4-ароматическом заместителе), а также **8e,g**. Остальные соединения проявили активность

⁴ исследования проведены сотрудником Российского Онкологического Научного Центра им. Н.Н. Блохина РАМН к.б.н. Анисимовой Н.Ю.

EC₅₀ в районе 10⁻⁵ – 10⁻⁶ М, в частности, хромены **8i**, **г** с 3,4-дизамещенным ароматическим заместителем и 7-Et₂N группой (**8r**). Полученные данные в целом согласуются с литературными.

На следующем этапе были впервые проведены комплексные исследования цитотоксической активности хроменов **8**, **9** на зародышах морских ежей (*Paracentrotus lividus*)⁵. Исследованные соединения **8i-о**, **9** продемонстрировали способность нарушать и останавливать митоз (концентрации 0.2-2 и 2-4 мкМ, соответственно), а также воздействовать на мерцательное движение имбрионов (4-5 мкМ). Эти данные свидетельствуют о высокой активности в воздействии изученных хроменов **8**, **9** на динамику формирования микротрубочек из тубулина, и, как следствие – перспективности их дальнейших исследований на противоопухолевую активность.

ВЫВОДЫ:

1. Разработаны универсальные методы синтеза 2-амино-4*H*-пиранов – соединений, которые обладают высокой практической значимостью, а также являются удобными реагентами для синтеза труднодоступных аннелированных гетероциклов.
2. Установлено, что трехкомпонентная реакция ароматических альдегидов, малонитрила и 2-(ацетоацетокси)этилового эфира 2-метилакриловой кислоты протекает селективно с образованием 2-амино-4*H*-пиранов, при этом сложнэфирный фрагмент заместителя не подвергается перестерификации.
3. Установлено, что при взаимодействии активированных фенолов, в частности, сезамола с ароматическими альдегидами и малонитрилом образуются 2-амино-4*H*-хромены.
4. Рециклизация эфиров 2-амино-4-арил-6-метил-3-циано-4*H*-пиран-5-карбоновых кислот с гидразингидратом явилась практическим ретросинтетическим подходом к созданию нового высокоэффективного четырехкомпонентного метода синтеза 6-амино-4-арил-2,4-дигидропирано[2,3-*c*]пирозол-5-карбонитрилов.
5. Установлено, что трехкомпонентное взаимодействие изатинов, производных цианоуксусной кислоты и α-метилкарбонильных соединений в основной среде протекает высокорегноселективно с образованием замещенных 2'-амино-1,2-дигидроспиро[(3*H*)-индол-3,4'-(4'*H*)-пиран]-2-онов. На основании этих данных разработан универсальный метод синтеза аминопиранов, неаннелированных и аннелированных с карбоциклами, 5-, 6-членными гетероциклами с использованием трехкомпонентной реакции дикарбонильных соединений, гидроксигетероциклов с изатинами и производными цианоуксусной кислоты.
6. Установлено, что для синтеза 6'-амино-1,2-дигидро-5'-цианоспиро[(3*H*)-индол-3,4'-(4'*H*)-пирано[2,3-*c*]пирозол]-2-онов может быть использован одnoreакторный синтез на основе β-кетэфиров, гидразингидрата, изатинов и малонитрила с первоначальной генерацией пирозолона в реакционной смеси.

⁵ исследования проведены сотрудником Учреждения Российской Академии Наук Института биологии развития им. Н.К.Кольцова РАН к.б.н. Семеновой М.Н.

7. Обнаружено, что четырехкомпонентная реакция малононитрила, β -кетозфиром и гидразингидрата с гидрированными гетероциклами явилась региоселективным методом синтеза пирано[2,3-*c*]пиразолов, спиро-сочлененных с N,S-содержащими гетероциклами, не требующим предварительного синтеза пиразолонов или непредельных нитрилов (которые в некоторых случаях не могут быть синтезированы).
8. Впервые установлено, что для синтеза пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-онов и хромсно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4-онов из 2-амино-4*H*-пиранов наиболее перспективным является применение кислотного, а не основного катализатора. На основании этих данных разработаны высокоселективные методы синтеза труднодоступных, в некоторых случаях – ранее не известных гетероциклических систем.
9. Исследованные 2-амино-4*H*-хромсны обладают высокой практической значимостью. Показана перспектива их дальнейших биохимических исследований в качестве цитотоксических соединений, активных против рака.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Yu. M. Litvinov, V. Yu. Mortikov, A. M. Shestopalov. Versatile Three-Component Procedure for Combinatorial Synthesis of 2-aminospiro[(3'*H*)-indol-3',4-(4*H*)-pyrans]. // *Journal of Combinatorial Chemistry*, 2008, 10(5), P. 741 – 745.
2. Ю. М. Литвинов, А. М. Шестопалов. Удобный селективный синтез пирано[2,3-*d*]пиримидинов. // *Изв. АН. Сер. хим.*, 2008, № 10, С. 2181 – 2184.
3. В. Ю. Мортиков, Ю. М. Литвинов, А. А. Шестопалов, Л. А. Родиновская, А. М. Шестопалов. Универсальный трехкомпонентный метод синтеза 2-амино-1',2'-дигидроспиро[(3'*H*)-индол-3',4-(4*H*)-пиран-2-онов]. // *Изв. АН. Сер. хим.*, 2008, № 11, 2326 – 2332.
4. Ю. М. Литвинов, А. М. Шестопалов. Удобный селективный синтез 5,7,8,9-тетрагидро-4*H*,6*H*-хромсно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4-онов. // *Изв. АН. Сер. хим.*, 2009, № 2, 469 – 471.
5. Ю. М. Литвинов, А. М. Шестопалов. Синтез новых производных 2-амино-4-арил-3-циано-4*H*-пиран-5-карбоновой кислоты. // *Тез. докл. Междунар. конф. молодых ученых по фунда. наукам «Ломоносов-2006»*, Москва, 12-15.04.2006. Т. 2, С. 174.
6. Yu. M. Litvinov, A. M. Shestopalov, L. A. Rodinovskaya, A. A. Shestopalov, A. E. Fedorov. One-stage synthesis of substituted and annulated 2-amino-4*H*-pyrans. // *Abstr. XIII Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*, Tihany, Hungary 10-13.06. 2007. P. 50.
7. Ю. М. Литвинов, А. М. Шестопалов, Л. А. Родиновская, А. Е. Федоров. Ацилирование 2-амино-4*H*-пиранов – удобный метод синтеза пирано[2,3-*d*]пиримидинов и пирано[2,3-*d*]оксазинов-1,3. // *Тез. докл. XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии*, Москва, 23-28.09.2007. Т. 1, С. 306.
8. Yu. M. Litvinov, A. M. Shestopalov, L. A. Rodinovskaya, A. A. Shestopalov, V. Yu. Mortikov, A. E. Fedorov. Synthesis of new 2-amino-4*H*-pyrans and some of their chemical properties. // *Abstr. 10 JCF-Frühjahrssymposium*, Rostock, Germany, 27-29.03.2008. P-178.
9. Yu. M. Litvinov, A. E. Fedorov, A. M. Shestopalov. Three-component synthesis of 2-amino-4-aryl-4,5-dihydropyran[3,2-*c*]thiochromen-5-ones. // *Abstr. 23rd International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur*, Moscow, 29.06-4.07.2008, P-101.
10. Ю. М. Литвинов, А. М. Шестопалов. Четырехкомпонентный метод синтеза пирано[2,3-*c*]пиразолов. // *Тез. докл. XI Всероссийской конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов»*, Саратов, 22-26.09.2008. С. 165-167.

Подписано в печать: 19.08.2009

Заказ № 2369 Тираж - 150 экз.

Печать трафаретная.

Типография «11-й ФОРМАТ»

ИНН 7726330900

115230, Москва, Варшавское ш., 36

(499) 788-78-56

www.autoreferat.ru