

На правах рукописи



САХАБУТДИНОВА ГУЛЬНУР НАЗИФУЛЛОВНА

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ
O- И S-СОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ
ДИАЗОКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2019

Работа выполнена на кафедре «Общая, аналитическая и прикладная химия» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

Научный руководитель: кандидат химических наук
Раскильдина Гульнара Зинуровна

Официальные оппоненты: **Куковинец Ольга Сергеевна**
доктор химических наук, профессор
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» / профессор кафедры технической химии и материаловедения

Рахимова Елена Борисовна
кандидат химических наук
Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра РАН / старший научный сотрудник лаборатории гетероатомных соединений

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва)

Защита диссертационной работы состоится «31» октября 2019 года в 14.00 на заседании диссертационного совета Д 212.289.01 при ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» по адресу: 450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» и на сайте: www.rusoil.net.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2019 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

Удалова Елена Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования¹

Алифатические diazosоединения находят широкое применение в органическом синтезе как предшественники карбенов и карбеноидов в реакциях, катализируемых соединениями переходных металлов (родия, меди и палладия).

Особенно важными как для теоретических исследований, так и в синтетическом плане представляются каталитические реакции диазокарбонильных соединений, катализируемые комплексами переходных металлов, с циклическими ацетальными соединениями различного строения. Они способны внедряться по связи углерод-кислород циклоацетального фрагмента с образованием новых многофункциональных гетероциклических соединений.

В связи с вышеизложенным, разработка новых каталитических методов получения гетероциклических соединений и изучение влияния природы катализатора является важной и актуальной задачей. Реализация запланированной программы исследований в рамках данной диссертационной работы открывает возможность создания общих методов синтеза гетероциклов заданной структуры.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 15-13-10034) и Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) (проект № 17-303-50017).

Цель работы: разработка каталитических подходов к синтезу труднодоступных гетероциклических соединений, в том числе макроциклов, оксоэфиров и бензофуранов на основе реакций диазокарбонильных соединений с циклическими ацетальными, спиртами и фенолами.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- определение основных закономерностей взаимодействия этилдиазоацетата, этил-2-диазо-3-оксобутаноата и диэтилдиазомалоната с циклическими ацетальными соединениями в присутствии Cu- и Rh-содержащих катализаторов;
- получение новых оксоэфиров, содержащих 1,3-диоксациклановые фрагменты;
- синтез замещенных бензофуранов взаимодействием этил-2-диазо-3-оксобутаноата с фенолами;

¹ Автор выражает глубокую благодарность зав. каф. «Общая, аналитическая и прикладная химия» ФГБОУ ВО «УГНТУ» д.х.н., проф. С. С. Злотскому и д.х.н., проф. Р. М. Султановой за постоянное внимание, интерес и неоценимую помощь в работе.

– изучение синтезированных гетероциклов на антимикробную и антиоксидантную активности.

Научная новизна

1. Разработан метод получения 8-ми, 9-ти и 10-тичленных полиоксигетероциклов с высокими выходами реакцией этил-2-диазо-3-оксобутаноата с циклическими ацеталями. Впервые изучено взаимодействие диазокарбонильных соединений с *O*- и *S*-содержащими ацеталями в присутствии $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ и $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Обнаружено, что в ходе реакции образуются циклические (тиетаны) и гетероалифатические продукты.

2. Получены ранее неизвестные функционально-замещенные триоксанины с выходами до 40% реакцией диазокетоксиэфира с 5-этил-5-оксиметил-1,3-диоксаном.

3. Впервые осуществлен синтез диазокетоксиэфира с 4-трет-бутилпирокатехином с образованием 1,4-бензодиоксин-2-карбоксилатов с умеренными выходами.

4. Установлено, что реакция салицилового альдегида с диазоэфирами приводит к образованию бензофуранов и хроменов с умеренными выходами.

Практическая значимость работы

На основе взаимодействия диазосоединений с кислород- и серосодержащими циклическими ацеталями предложен способ получения полифункциональных макрогетероциклов.

Методом скрининга биологической активности определено, что этил 7-хлоро-3-метил-1-бензофуран-2-карбоксилат обладает выраженной фунгистатической активностью по отношению к грибам *Candida albicans*.

Методология и методы исследований

Методология исследований заключалась в изучении способов получения разнообразных соединений на основе реакций диазокарбонильных соединений, циклических ацеталей, спиртов и фенолов. При этом использовались следующие методы исследований:

- количественный анализ реакционной смеси при проведении исследований осуществлялся методом газожидкостной хроматографии;
- для идентификации отдельных компонентов, образуемых в ходе реакции, применялась тонкослойная хроматография;
- установление структуры выделенных соединений осуществлялось на основании методов хроматомасс-спектрометрии, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно выполнял все эксперименты, лично обрабатывал полученные данные, принимал участие в постановке задач, планировании

эксперимента, а также обработке и интерпретации данных физико-химических методов анализа. Автор занимался подготовкой статей и тезисов докладов к публикации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность представленных результатов обеспечивалась применением апробированных, а также оригинальных методов и методик. Экспериментальные исследования были осуществлены на оборудовании, прошедшем государственную проверку. Материалы диссертационной работы представлены на II Международной научной конференции студентов и аспирантов «Химические проблемы современности» (г. Донецк, 2016), XXX Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (г. Уфа, 2016), Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан «Химия и технология гетероциклических соединений» (г. Уфа, 2017), Международной научно-практической конференции «Новые тенденции в развитии корпоративного управления и финансов в нефтеперерабатывающих и нефтехимических компаниях» (г. Уфа, 2017), III Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Химические проблемы современности» (г. Донецк, 2018), Международной научной конференции «Горизонты и перспективы нефтехимии и органического синтеза» (г. Уфа, 2018), V Международной научной конференции «Достижения в области синтеза и комплексообразования» (г. Москва, 2019).

Публикации

По результатам диссертации опубликованы 25 научные работы, в том числе 6 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, из них 2 статьи проиндексированы в базах данных Scopus и WoS, 17 публикаций в сборниках материалов и тезисов докладов на международных и российских конференциях и получены 2 патента РФ.

Структура и объём диссертации

Работа изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, основных выводов, списка литературы из 153 наименований, 19 приложений, включая 24 схемы, 8 таблиц и 4 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи работы, ее научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

Литературный обзор состоит из трех разделов. В первом разделе обсуждаются реакции внедрения диазокарбонильных соединений по связи С-О, во втором – по связи С-S, в третьем – по связям О-Н и S-H.

В главе Экспериментальная часть описаны методики синтеза гетероциклов, в том числе макроциклов, оксоэфиров и бензофуранов на основе циклических ацеталей, спиртов, фенолов и диазокарбонильных соединений.

1. Каталитическое взаимодействие диазокарбонильных соединений с циклическими ацетальми и его гетероаналогами

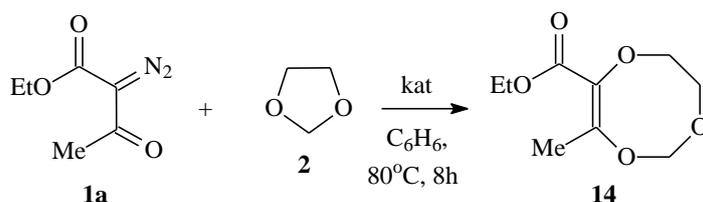
1.1. Взаимодействие этил-2-диазо-3-оксобутаноата с циклическими ацетальми

Известно, что оксониевые илиды, которые легко образуются в результате каталитического взаимодействия диазокарбонильных соединений по связи С-О органических субстратов, являются ценными промежуточными продуктами в синтезе гетероциклических соединений. Для них характерно протекание как внутри, так и межмолекулярных перегруппировок, в результате которых образуются функционально замещенные 1,4-дигетероциклоалканы.

С целью разработки методов получения 1,4-дигетероциклоалканов была исследована каталитическая реакция этил-2-диазо-3-оксобутаноата **1a** с 1,3-диоксоланами, 1,3-диоксанами и 1,3-диоксепанами в присутствии $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. В качестве исходных субстратов использованы пяти- **2-5**, шести- **6-11** и семи- **12** членные циклические ацетали.

Оказалось, что взаимодействие этил-2-диазо-3-оксобутаноата **1a** с 1,3-диоксоланом **2** при 80°C в присутствии 1 мол.% катализатора приводит к образованию макроцикла **14** (схема 1).

Схема 1

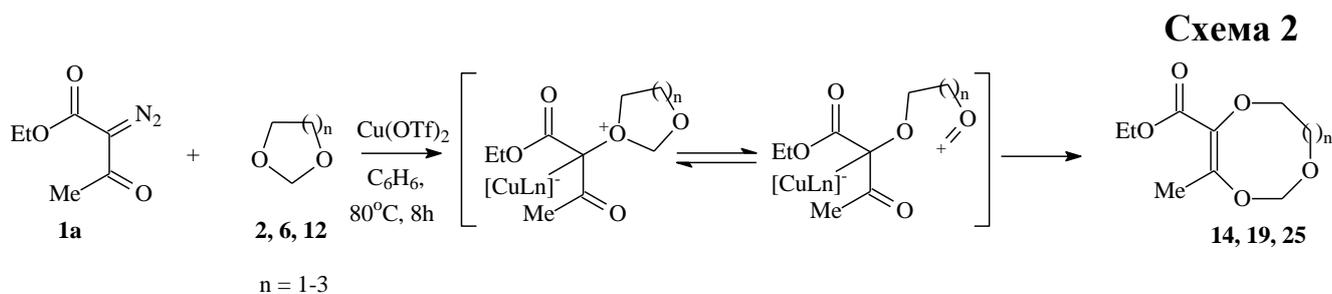


Среди медь-содержащих катализаторов CuSO_4 , $\text{Cu}(\text{acac})_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ карбеноидного разложения diazoacetates, том числе с применением солей имидазолия ($[\text{bmim}]^+\text{Cl}^-$, $[\text{bmim}]^+\text{BF}_4^-$, $[\text{bmim}]^+\text{PF}_6^-$), наиболее эффективным в данной реакции оказался $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (табл. 1). При его использовании выход продукта реакции **14** составил 99%. Поэтому в дальнейшем все реакции проводились с использованием этого катализатора.

Таблица 1. Взаимодействие diazoacetate **1a** с 1,3-dioxolane **2** в присутствии различных катализаторов

Катализатор	Выход 14* , %
$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	99
$[\text{Cu}(\text{OTf})_2] \times \text{C}_6\text{H}_6$	3-4
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	-
$\text{Cu}(\text{acac})_2$	4-5
$\text{Cu}(\text{OTf})_2 \times [\text{bmim}]^+\text{Cl}^-$	-
$\text{Cu}(\text{OTf})_2 \times [\text{bmim}]^+\text{BF}_4^-$	-
$\text{Cu}(\text{OTf})_2 \times [\text{bmim}]^+\text{PF}_6^-$	3-4
$\text{Cu}(\text{acac})_2 \times [\text{bmim}]^+\text{BF}_4^-$	-

Взаимодействием diazoacetate **1a** с 1,3-dioxolane **2**, 1,3-dioxane **6** и 1,3-dioxepane **12** в присутствии $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ образуются соответствующие полиоксамакроциклы **14**, **19**, **25** с выходами 99%, 54% и 45%, соответственно (схема 2).



Образование производных макроциклов **14**, **19**, **25**, по-видимому, происходит в результате атаки карбеноидной частицы по атому кислорода циклических ацеталей **2**, **6**, **12** с образованием *O*-илидов, которые далее, в соответствии с правилом Болдуина, циклизуются в соответствующие триоксамакроциклы.

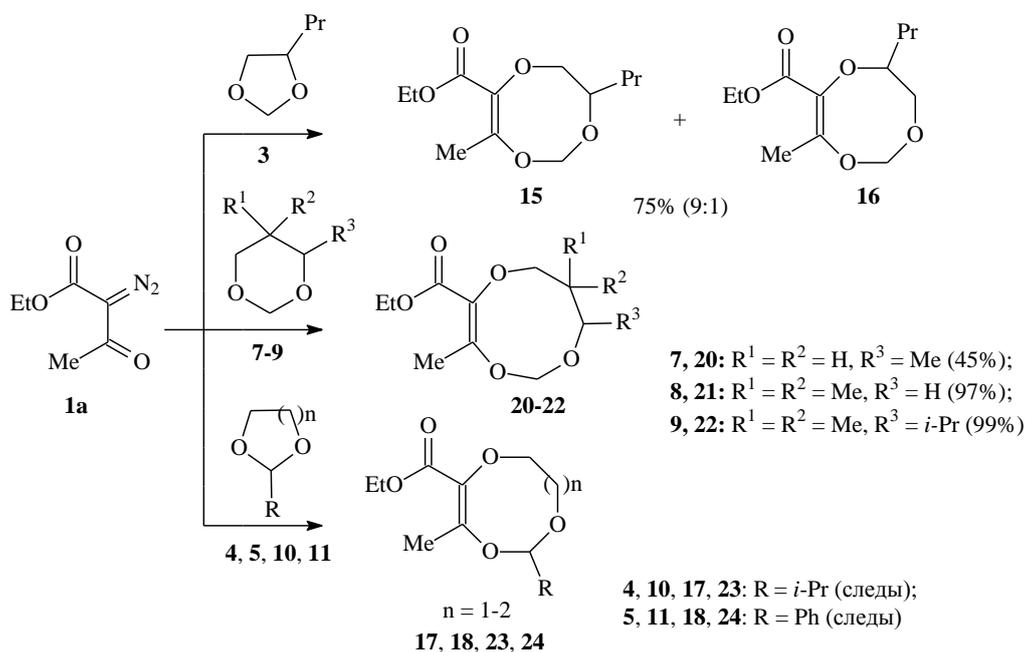
В соответствии с предлагаемым механизмом на региоселективность реакции существенное влияние должны оказывать размер цикла и наличие заместителей в кольце исходных циклических формалей. Действительно, при увеличении размера цикла ($\text{C}_5 \rightarrow \text{C}_7$) выход макроциклов снижается (табл. 2).

Таблица 2. Взаимодействие диазокетоэфира **1a** с 1,3-диоксоцикланами **2**, **6**, **12** в присутствии $\text{Cu}(\text{OTf})_2$

Исходные реагенты	Продукты реакции (выход, %)
1,3-диоксолан 2	14 (99)
1,3-диоксан 6	19 (54)
1,3-диоксепан 12	25 (45)

Наличие заместителей в положении 4 1,3-диоксолана **3** и в положении 4 или 5 1,3-диоксанов **7-9** облегчает протекание реакции, и соответствующие макроциклы **15**, **16**, **20-22** образуются с выходами 45-97%. В то же время наличие заместителей (*i*-Pr, Ph) в положении 2 соединений **4**, **5**, **10** и **11** замедляет реакцию настолько, что в выбранных условиях соответствующие макроциклы **17**, **18**, **23**, **24** образуются в следовых количествах (< 2%). Для несимметричного диоксолана **3** наблюдается образование двух региоизомеров **15** и **16** в соотношении 9:1, в то время как замещенные гетероциклы **7-9** дают только макроциклы (схема 3).

Схема 3

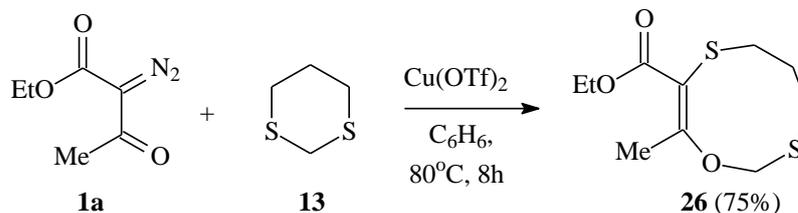


Реагенты и условия: $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, бензол, 80°C , 8 ч.

Взаимодействие 1,3-дитиана **13** с этил-2-диазо-3-оксобутаноатом **1a** в бензоле в присутствии $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ приводит к этиловому эфиру (8*Z*)-9-метил-5,6-дигидро-4*H*-3,7-дитио-1-оксонин-8-карбоновой кислоты **26** с выходом 75% (схема 4). Как и в случае 1,3-диоксанов **7-9**, внедрение карбеноидной частицы происходит по связи C-S(1), однако повышенная нуклеофильность атома серы

облегчает протекание реакции, и оксадитонин **26** образуется с большим выходом, чем триоксанин **19**, полученный из 1,3-диоксана **6**.

Схема 4



Таким образом, на основе взаимодействия 1,3-диоксацикланов с диазокетозэфиром в присутствии Cu(OTf)_2 синтезированы 8-ми, 9-ти и 10-тичленные макрогетероциклы с количественными выходами. На основе каталитического взаимодействия 1,3-дитиана предложен метод получения функционально замещенного девятичленного полигетероцикла.

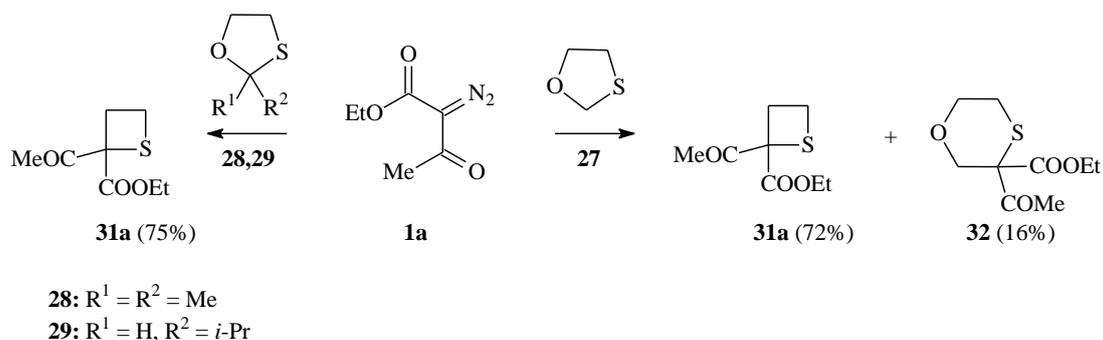
1.2. Взаимодействие диазокарбонильных соединений с *O*- и *S*-содержащими ацетальми

С целью синтеза серосодержащих гетероциклов исследовано взаимодействие *O*- и *S*-содержащих ацеталей с диазокарбонильными соединениями, катализируемое Cu(OTf)_2 или $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

В качестве субстратов были использованы незамещенный 1,3-оксатиолан **27**, замещенные во 2-ом положении 2,2-диметил- **28**, 2-изопропил- **29**, 2-фенил- **30** 1,3-оксатиоланы, а также диазокарбонильные соединения (этил-2-диазо-3-оксобутаноат **1a**, этилдиазоацетат **1b**, диэтилдиазомалонат **1c**).

Обнаружено, что катализируемое Cu(OTf)_2 и $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ взаимодействие диазокарбонильных соединений **1a-c** с 1,3-оксатиоланами **27-29** сопровождается внедрением алкоксикарбонилметилового фрагмента в 1,3-диоксолановый цикл и приводит к образованию как гетероциклических **31a,b**, **32**, так и гетероалифатических **33b,c**, **34b**, **35b,c** продуктов.

Схема 5

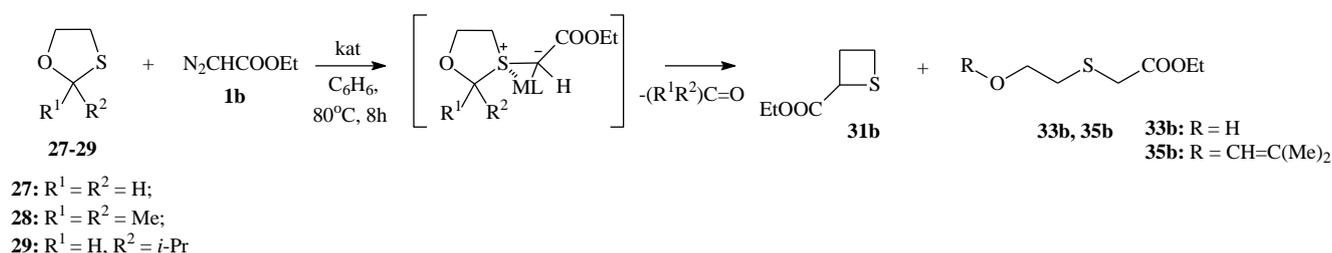


Реагенты и условия: Cu(OTf)_2 , бензол, 80°C , 8 ч.

Так, в случае взаимодействия этил-2-диазо-3-оксобутаноата **1a** с 1,3-оксатиоланом **27**, помимо тиетана **31a**, наблюдается образование 1,4-оксатиана **32** – продукта перегруппировки Стивенса (схема 5). С замещенными 1,3-оксатиоланами **28**, **29** реакция протекает селективно с образованием этил 2-ацетилтиетан-2-карбоксилата **31a** с выходом 72 и 75%, соответственно (схема 5).

Применение $Rh_2(OAc)_4$ в данной реакции оказалось не эффективным. При замене трифлата меди (II) на $Rh_2(OAc)_4$ в аналогичных условиях наблюдалось осмоление реакционной массы, что не позволило провести идентификацию образующихся продуктов.

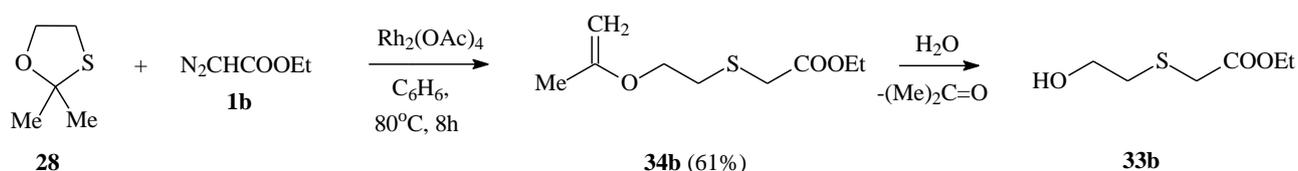
Схема 6



Реагенты и условия: 1.0 мол.% $Cu(OTf)_2$ или $Rh_2(OAc)_4$, бензол, 80°C, 8 ч.

В случае реакции этилдиазоацетата **1b** с 1,3-оксатиоланами **27-29** (бензол, 80°C, 8 часов) из реакционной массы методом колоночной хроматографии (КХ) были выделены тиетан **31b** и линейные эфиры **33b**, **35b** с выходами 10-14% и 68-70%, соответственно (схема 6). По-видимому, реакция протекает с образованием промежуточного илида, который далее стабилизируется по двум направлениям. При использовании оксатиоланов **27** и **28** стабилизация илида протекает с выделением исходного карбонильного соединения и приводит к образованию продукта сужения цикла **31b** и продукта гидролиза **33b**, в случае оксатиолана **29**, кроме тиетана **31b** из реакционной массы был выделен гетероалифатический эфир **35b** (схема 6).

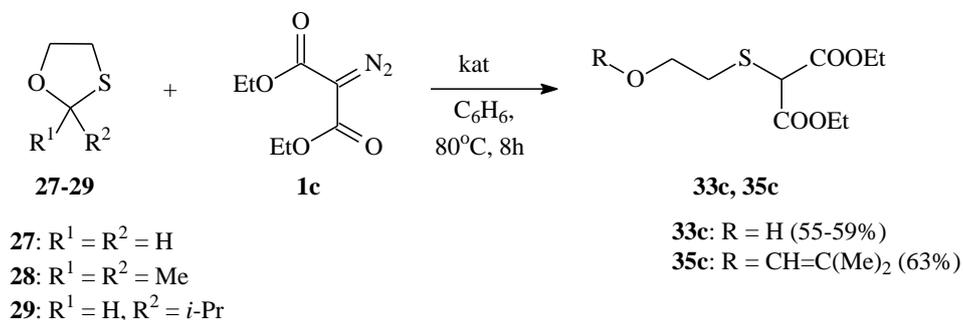
Схема 7



Специальным экспериментом было показано, что при взаимодействии 2,2-диметил-1,3-оксатиолана **28** с этилдиазоацетатом **1b** в присутствии $Rh_2(OAc)_4$ в инертной среде образуется эфир **34b** с выходом 61%, согласно

данным ЯМР спектроскопии². Однако при выделении методом колоночной хроматографии на SiO₂ эфир **34b** подвергается гидролизу с отщеплением молекулы ацетона и превращается в спирт **33b** (схема 7).

Схема 8

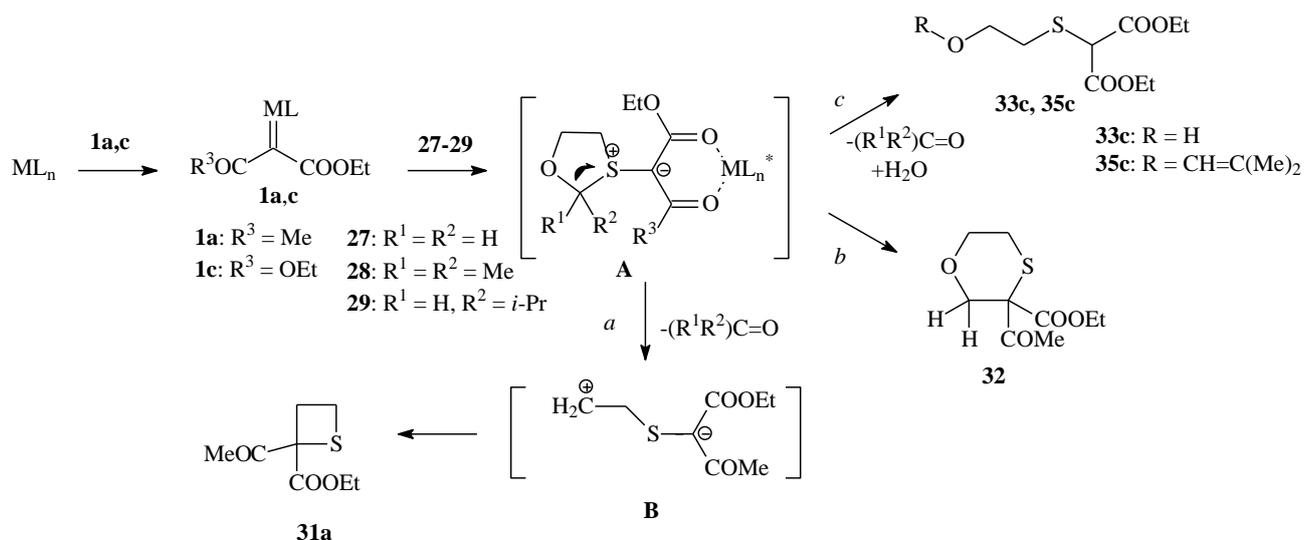


Реагенты и условия: Cu(OTf)₂ или Rh₂(OAc)₄, бензол, 80°C, 8 ч.

Диэтилдiazомалонат **1c** реагирует с 1,3-оксатиоланами **27-29** в присутствии Rh₂(OAc)₄ или Cu(OTf)₂, в выбранных условиях, и приводит к линейным продуктам: диэтил[(2-гидроксиэтил)сульфанил]пропандиоат **33c** и диэтил({2-[(2-метилпропен-1-ил-1)окси]этил}сульфанил)пропандиоат **35c** были выделены, соответственно, с выходами 55-59% и 63% (схема 8).

Опираясь на литературные данные и полученные результаты, можно предположить, что реакция 2-моно и 2,2-дизамещенных 1,3-оксатиоланов с этил-2-диазо-3-оксобутаноатом **1a** и диэтилдiazомалонатом **1c** протекает по механизму (схема 9).

Схема 9



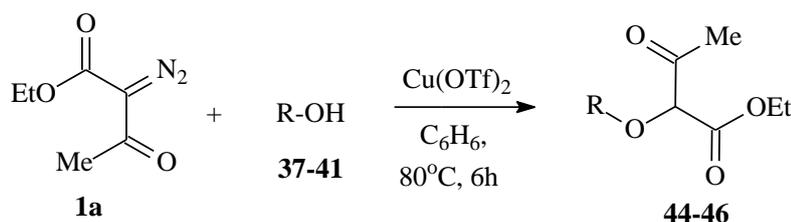
² Автор выражает глубокую благодарность зав. лаб. «Физико-химические методы анализа» УФИХ РАН, к.х.н. Л. В. Спирихину за советы и участие в обсуждении спектров ЯМР.

является селективным и удобным методом синтеза соответствующих α -алкокси-, α -арилокси- или α -ацилокси- карбонильных соединений. В частности, первичные спирты легко реагируют с α -арил- α -дiazоэфиром в присутствии медьсодержащего катализатора с бисазаферроценом с образованием α -алкоксипроизводных.

Было исследовано влияние характера заместителя в спиртах на возможность протекания их реакции с этил-2-дiazо-3-оксобутаноатом **1a** в присутствии $\text{Cu}(\text{OTf})_2$.

Оказалось, что на направление реакции diaзокетоэфира **1a** со спиртами существенное влияние оказывает природа исходных спиртовых субстратов. Так, в бензоле при 80°C в присутствии 1.0 мол.% катализатора $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ соединение **1a** легко взаимодействует с первичными алифатическими **37**, **38** и ароматическим **41** спиртами с образованием соответствующих этил- α -алкокси-3-оксобутаноатов **44-46** с выходами 50-96% (схема 11). В то время как вторичный **39** и третичный **40** спирты не реагируют с diaзоэфиром **1a** в приведенных условиях, что вероятнее всего, связано со стерическими и электронными влияниями заместителей (табл. 3).

Схема 11



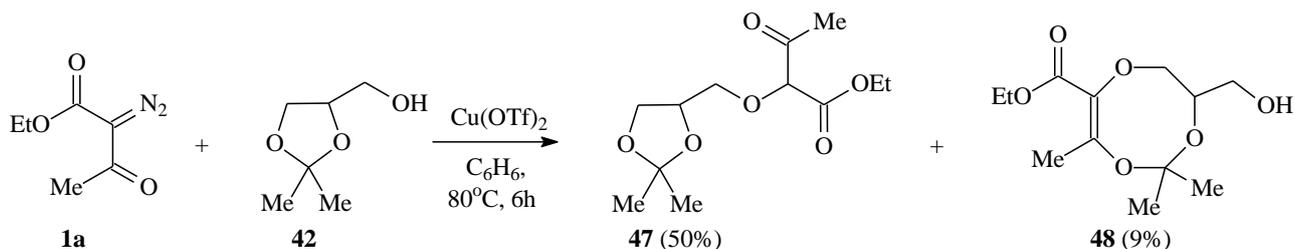
37, 44: R = Bu; **38, 45:** R = *i*-Bu; **39:** R = *s*-Bu; **40:** R = *t*-Bu; **41, 46:** R = -CH₂Ph

Таблица 3. Взаимодействие diaзокетоэфира **1a** с линейными **37-40** и ароматическим **41** спиртами в присутствии $\text{Cu}(\text{OTf})_2$

Исходный спирт	Продукт реакции	Выход, %
BuOH (37)	44	85
<i>i</i> -BuOH (38)	45	83
<i>s</i> -BuOH (39)	-	-
<i>t</i> -BuOH (40)	-	-
PhCH ₂ OH (41)	46	96

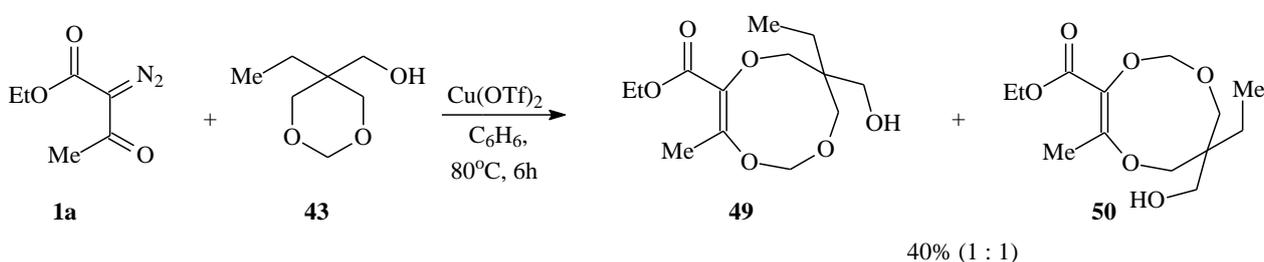
В случае 2,2-диметил-4-оксометил-1,3-диоксолана **42** с diaзокетоэфиром **1a** реакция протекает не только по связи O-H с образованием оксобутаноата **47** с выходом 50%, но и по связи C-O с образованием гетероцикла **48** (9%) (схема 12). Стоит отметить, что эфир **47** представляет собой смесь двух диастереомеров в соотношении 1:1.

Схема 12



Взаимодействие 5-этил-5-оксиметил-1,3-диоксана **43** с диазокетоэфиром **1a** в выбранных условиях протекает с образованием двух продуктов **49** и **50** с выходом 40% (схема 13).

Схема 13



Таким образом, впервые были получены оксоэфиры, содержащие 1,3-диоксациклановые фрагменты с высокими выходами.

3. Взаимодействие этил-2-диазо-3-оксобутаноата с замещенными фенолами

Производные бензофуранов и бензо-1,4-диоксинов проявляют разнообразную биологическую активность, в частности противобактериальную, противогрибковую, тем самым они привлекают внимание, как перспективные соединения для получения лекарственных препаратов на их основе. Известно, что диазокарбонильные соединения достаточно легко реагируют со спиртами и фенолами с образованием соответствующих алкоксипроизводных.

Реализован новый путь получения полифункциональных бензофуранов и бензо-1,4-диоксинов, основанный на взаимодействии замещенных фенолов **51-56** и пирокатехина **57** с этил-2-диазо-3-оксобутаноатом **1a** в присутствии $Cu(OTf)_2$, где ключевой стадией является внедрение карбенового интермедиата, полученного из α -диазо- β -кетоефира, по связи О-Н фенолов. Образующиеся *O*-арилалкоксикарбонилкетоны далее под действием полифосфорной кислоты (РРА) циклизируются в бензофураны (схема 14).

Схема 14

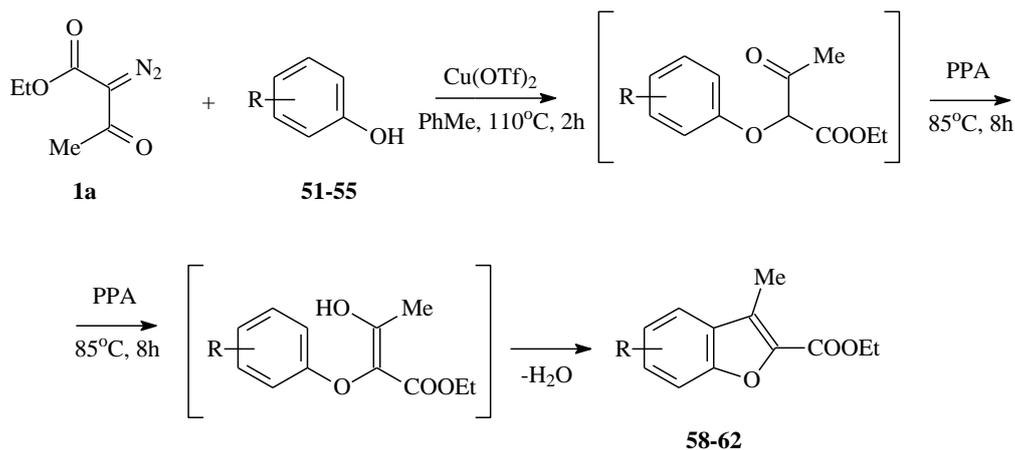
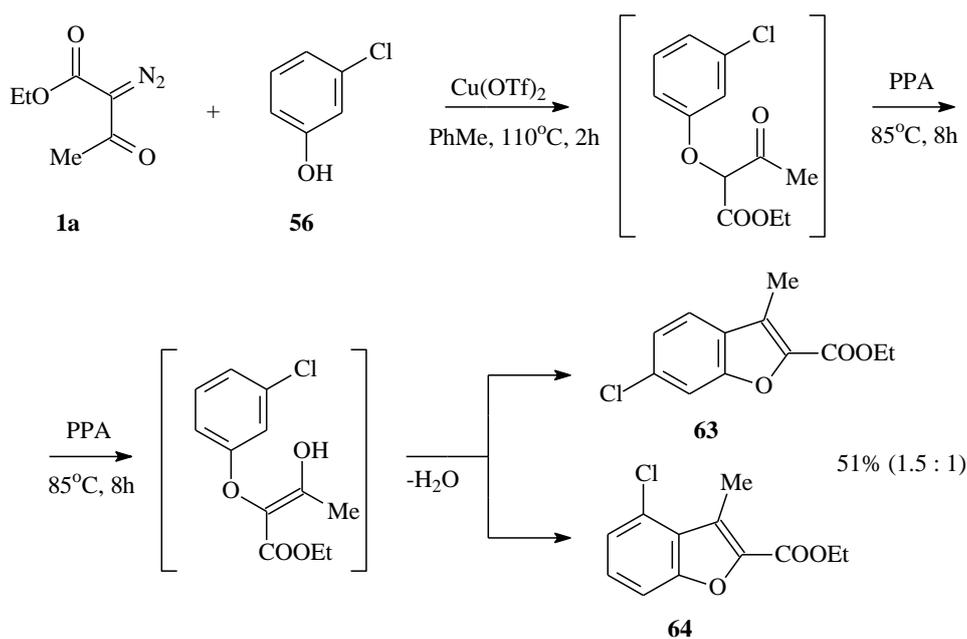


Таблица 4. Взаимодействие диазокетозифира **1a** с фенолами **51-55** в присутствии Cu(OTf)_2

Исходный фенол	Продукты реакции (ВЫХОД, %)
51 (H)	58 (70)
52 (<i>o</i> -Me)	59 (40)
53 (<i>p</i> -Me)	60 (40)
54 (<i>p-t</i> -Bu)	61 (35)
55 (<i>o</i> -Cl)	62 (45)

В случае *мета*-хлорфенола **56** в реакционной массе присутствуют оба изомерных бензофурана **63** и **64** (схема 15).

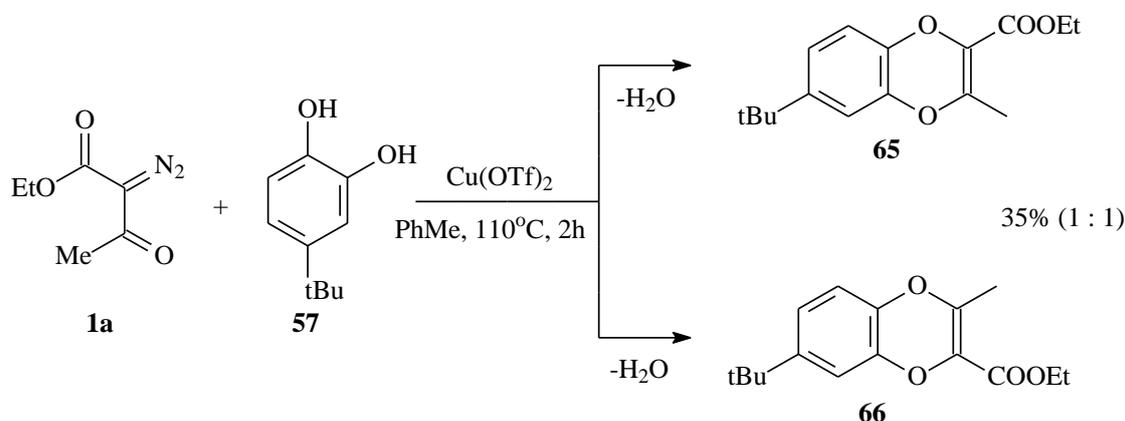
Схема 15



Судя по их соотношению (**63** : **64** = 1.5 : 1), циклизация промежуточного енола в *para*-положение к атому С1 предпочтительнее, чем в *ortho*-положение.

С 4-третбутилпирокатехином **57** реакция протекает по двум гидроксильным группам и образуется смесь изомерных этил-третбутил-3-метил-1,4-бензодиоксин-2-карбоксилатов **65** и **66** (схема 16).

Схема 16



Очевидно, в промежуточных енолах под действием полифосфорной кислоты происходит внутримолекулярная дегидратация с образованием гетероциклов **65** и **66**.

Удаленный от гидроксильных групп третбутильный заместитель не оказывает влияния на их взаимодействие с алкоксикарбонилкарбеном, что объясняет образование бензогетероциклов **65**, **66** в эквимольных количествах (схема 16).

Таким образом, взаимодействием этил-2-диазо-3-оксобутаноата с замещёнными моно- и дифенолами были получены полифункциональные бензофураны и 1,4-бензодиоксин-2-карбоксилаты.

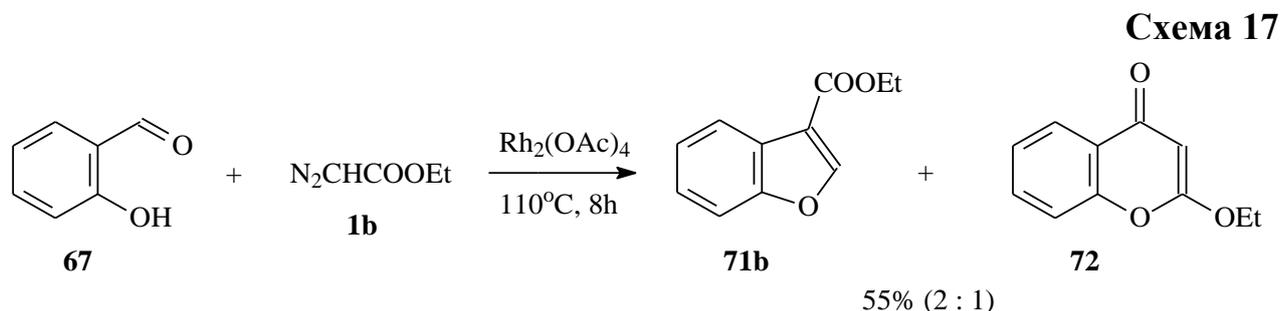
4. Взаимодействие диазокарбонильных соединений с ацетальми салицилового альдегида

β -Кетоэфир являются важным классом органических реагентов и используются в синтезе ряда биологически активных препаратов, агрохимикатов и полимеров. В связи с этим, было разработано довольно много методов синтеза β -кетоэфиров.

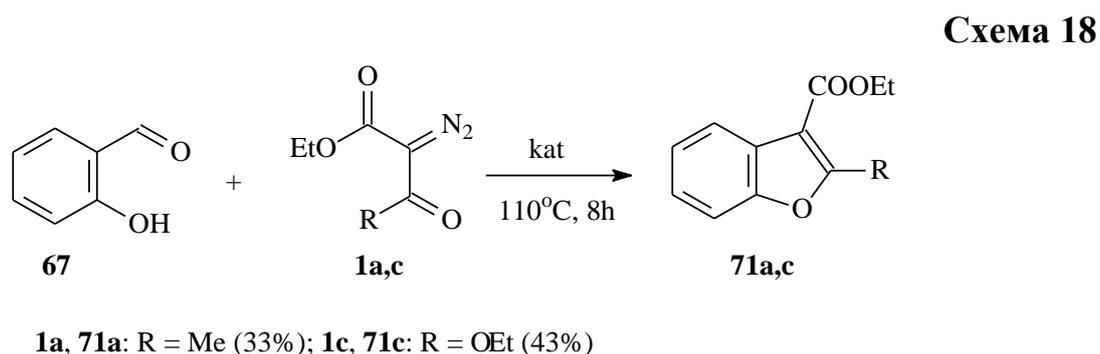
С целью получения замещённых бензофуранов была исследована каталитическая реакция салицилового альдегида и его производных с диазокарбонильными соединениями в присутствии катализаторов $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ и $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

Найдено, что взаимодействие салицилового альдегида **67** с этилдиазоацетатом **1b**, в присутствии $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ приводит к образованию смеси

продуктов – этил-1-бензофуран-3-карбоксилата **71b** и 2-этоксигидрохромон-4-она **72** с общим выходом 55% в соотношении 2:1, соответственно (схема 17).



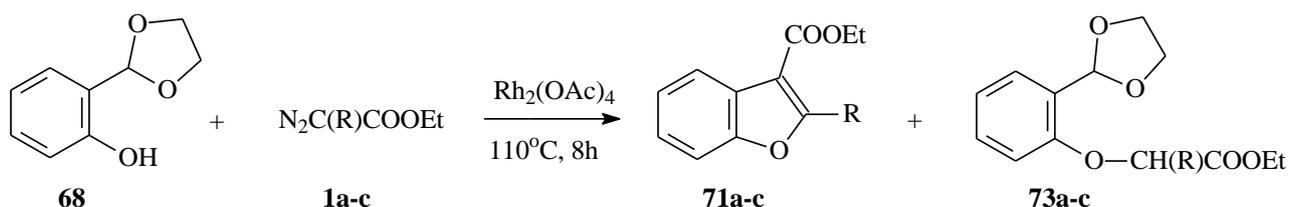
Дальнейшие исследования показали, что реакция этил-2-диазо-3-оксобутаноата **1a** и диэтилдиазомалоната **1c** с салициловым альдегидом в присутствии как $Rh_2(OAc)_4$, так и $Cu(OTf)_2$ протекает также с образованием единственного продукта – бензофурана **71a** (33%) или **71c** (43%), соответственно (схема 18).



Реагенты и условия: $Cu(OTf)_2$ или $Rh_2(OAc)_4$, 100°C, 8 ч.

Далее, для определения влияния ацетального фрагмента на протекание реакции, было изучено каталитическое взаимодействие циклических ацеталей салицилового альдегида **68** и **69** с диазоэфиром **1a-c**. Как оказалось, в присутствии $Rh_2(OAc)_4$ ацеталь **68** реагирует с диазоэфиром **1a-c** не селективно, приводя к продуктам **73a-c** и бензофуранам **71a-c** с выходами 55-80% (схема 19).

Схема 19

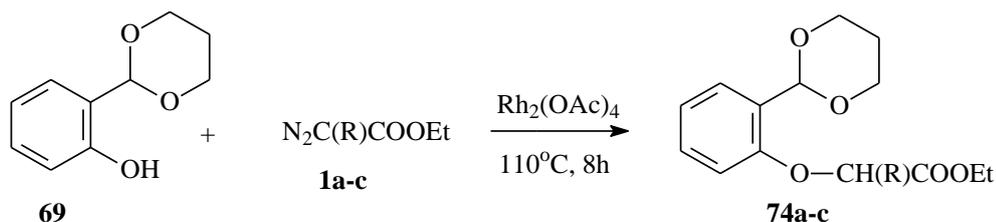


71a: R = Me (30%); **73a**: R = COMe (23%); **71b**, **73b**: R = H (35%, 54%); **71c**: R = OEt (41%); **73c**: R = COOEt (26%)

Образование бензофуранов **71a-c** происходит в результате получения салицилового альдегида при деацетализации исходного диоксолана **68** в условиях реакции и последующего его взаимодействия с диазосоединениями.

Реакция более устойчивого 2-(1,3-диоксан-2-ил)фенола **69** с диазокарбонильными соединениями **1a-c** как в присутствии $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, так и $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ протекает селективно по OH группе с образованием единственного продукта **74a-c** с умеренными выходами (25-49%) (схема 20).

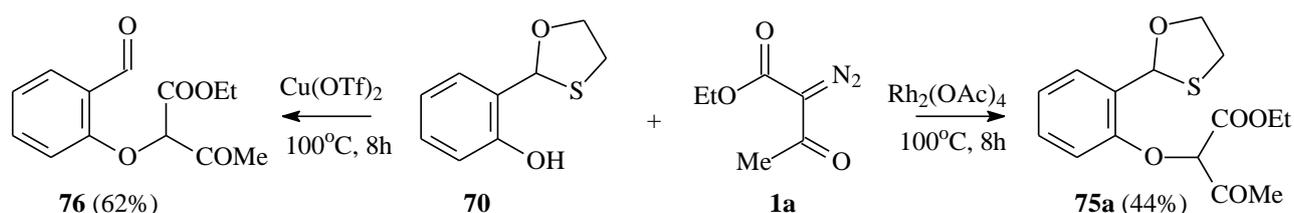
Схема 20



74a: R = COMe (25%); **74b**: R = H (49%); **74c**: R = COOEt (41%)

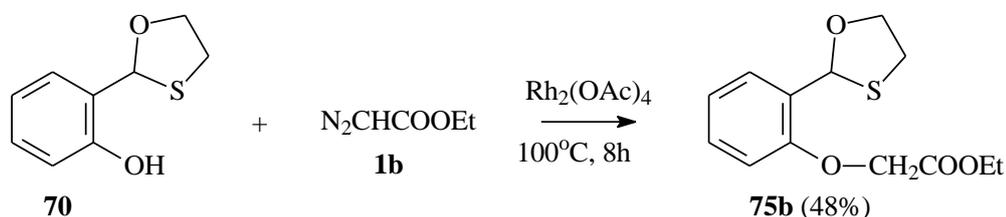
Каталитическое взаимодействие диазокарбонильных соединений **1a-c** как продолжение салицилового альдегида было изучено с S-содержащим циклическим ацеталем **70**. Как оказалось, взаимодействие этил-2-диазо-3-оксобутаноата **1a** с оксатиоланом **70** с присутствием $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ приводит к образованию продукта внедрения алкоксикарбонилкарбена по связи OH – этил 2-[(1,3-оксатиолан-2-ил)фенокс]-3-оксобутаноату **75a** с умеренным выходом (44%). При использовании $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ наблюдается деацетализация 1,3-оксатиолана **70** и образующийся салициловый альдегид, реагирует с этил-2-диазо-3-оксобутаноатом **1a**, приводя к этил 2(2-формилфенокс)-3-оксобутаноату **76** (62%) (схема 21).

Схема 21



В выбранных условиях ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 8 ч, кипячение) 2-(1,3-оксатиолан-2-ил)фенол **70**, содержащий OH-группу во втором положении бензольного кольца, селективно реагирует с $\text{N}_2\text{CHCOOEt}$ с образованием эфира **75b** с выходом 48% (схема 22).

Схема 22



Как оказалось, ацеталь **70** не реагирует с диэтилдиазомалонатом **1c** в выбранных условиях, а в случае использования в качестве катализатора $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ в реакции диазоэфиров **1a-c** с 2-(1,3-оксатиоланил-2)фенолом **70** протекает процесс полного снятия ацетальной защиты, приводящий к образованию исходного салицилового альдегида.

Таким образом, были получены взаимодействием салицилового альдегида с диазоэфирами различные бензофураны и хромены с умеренными выходами (33-43%).

5. Области практического применения некоторых синтезированных соединений

5.1. Оценка антиокислительной активности макрогетероциклов *in vitro*

Проведено изучение влияния синтезированных макроциклов на процессы свободнорадикального окисления (СРО) в модельных системах (МС) *in vitro* с использованием экспресс-метода определения антиоксидантной активности, основанного на регистрации хемиллюминесценции (ХЛ) – свечения, возникающего при взаимодействии свободных радикалов (табл. 5)³.

³ Автор выражает глубокую благодарность д.м.н., проф. Р. Р. Фархутдиновой (Центральная научная лаборатория ФГБОУ ВО БГМУ) за исследования соединений на антиокислительную активность.

Таблица 5. Антиокислительная активность макроциклов

Соединение	Добавляемый объем, мл	Светосумма, у.е.	Спонт. светимость, у.е.	Вспышка, у.е.	Макс. светимость, у.е.
Влияние макроциклов на ХЛ в МС, генерирующей активные формы кислорода					
Контроль	0,01	15,84	3,47	20,07	4,23
	0,1	16,84	2,54	20,87	4,67
14	0,01	26,46	4,38	22,49	8,07
	0,1	45,67	6,63	24,93	16,18
15 + 16	0,01	10,33	1,25	16,46	9,29
	0,1	34,80	1,77	29,56	16,75
20	0,01	31,75	0,75	14,03	15,60
	0,1	24,89	1,49	29,61	13,92
21	0,01	20,32	1,19	14,27	12,94
	0,1	18,43	1,13	28,96	12,52
26	0,01	23,20	3,46	21,68	5,79
	0,1	14,01*	4,83	24,88	3,70*
47 + 48	0,01	17,71	6,78	18,92	4,63
	0,1	66,66	5,12	26,78	27,45
49 + 50	0,01	26,29	9,03	25,00	6,45
	0,1	48,97	15,52	39,91	17,38
Влияние макроциклов на ХЛ в МС перекисного окисления липидов					
Контроль	0,1	46,83	1,16	10,94	20,29
14	0,1	82,83*	3,54	23,69	25,93*
15 + 16	0,1	34,72	1,28	16,53	9,95
20	0,1	29,09	1,78	15,20	10,36
21	0,1	29,80	0,85	17,66	8,50
26	0,1	62,93*	1,30	13,03	28,80*
47 + 48	0,1	69,36*	1,71	14,71	23,66*
49 + 50	0,1	75,92*	2,07	15,99	26,63*

* – лучший результат

ХЛ регистрировали на установке ХЛМ-003 (Россия). ХЛ МС характеризовалась спонтанным свечением, быстрой вспышкой и развивающейся затем медленной вспышкой. Основными наиболее информативными характеристиками ХЛ служили светосумма свечения, определяющаяся по интенсивности излучения, и амплитуда максимального свечения.

Данные, полученные с помощью метода регистрации ХЛ, свидетельствуют о том, что макроциклы могут влиять на процессы СРО в МС, в частности, подавлять генерацию активных форм кислорода (наибольшей антиоксидантной активностью из изучаемых соединений обладает соединение **26**) и стимулировать процессы перекисного окисления в МС, содержащий липопротеиды (соединения **14, 26, 47, 48, 49** и **50**).

5.2. Оценка антимикробной активности соединений

Определение антимикробной активности синтезированных соединений осуществляли методом «диффузии в агар» и десятикратных серийных разведений в мясопептонном бульоне⁴.

В качестве тест-культур были использованы депонированные штаммы микроорганизмов, такие как *Escherichia coli* (грамотрицательные палочки), *Staphylococcus aureus* (грамположительные кокки), *Bacillus cereus* (грамположительные спорообразующие палочки) и низших грибов – *Candida albicans*.

Посевы инкубировали при 37°C в течение 24 часов. О антимикробной активности химических соединений судили по отсутствию роста культур (отсутствие роста оценивали визуально). В качестве препаратов сравнения использованы цефтриаксон и пимафуцин.

Результаты испытаний веществ, показавших наилучшие результаты антимикробной и антигрибковой активности, представлены в таблице 6.

Таблица 6. Антибактериальная и антигрибковая активность новых гетероциклических веществ

Противомикробная активность	Минимальная подавляющая концентрация, мг/мл				
	21	49 + 50	62	Цефтриаксон	Пимафуцин
<i>E. coli</i>	0,0005	0,0005	0,0005	0,005	–
<i>S. aureus</i>	0,0008	0,0008	0,0016	0,005	–
<i>B. cereus</i>	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	–
<i>C. albicans</i>	0,0005	0,0005	0,0067	0,0005	0,0005

Соединение **62** характеризуется антимикробным действием в отношении *S. aureus* (МПК 0,0016 мг/мл). Однако это вещество не обладает антимикробной

⁴ Автор выражает глубокую благодарность д.м.н., проф. А. К. Булгаковой (ФГБОУ ВО БГМУ) за исследования соединений на антимикробную активность.

активностью в отношении *E. coli* и *B. Cereus*. Из всех протестированных препаратов, относящихся к различным гетероциклическим соединениям, только бензофуран **62** проявляет фунгистатическую активность в отношении *C. albicans*. МПК этого соединения для *C. albicans* составляет 0,0067 мг/мл.

Установлены бактерицидные свойства соединений **21**, **49** и **50** в отношении *S. aureus* (МПК 0,0008 мг/мл). В отношении *E. coli* и *B. cereus* исследованные препараты антимикробной активностью не обладают.

Исследование антибактериального действия на различные микроорганизмы выявило среди синтезированных соединений 4 вещества, обладающие антимикробным действием в отношении *S.aureus*, а также фунгистатической активностью в отношении *C. albicans*. Следует отметить соединение **62**, которое проявило активность в отношении и *S. aureus* и *C. albicans*. Значения их МПК сравнимы с широко применяемыми антимикробными препаратами, гентамицин и нистатин.

По результатам биологических испытаний среди впервые синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие антиоксидантной (**26**) и антимикробной (**62**) активностью и бактерицидными свойствами (**21**, **49** и **50**). Полученные данные дают основание рекомендовать эти вещества для дальнейших биологических испытаний.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Разработаны каталитические методы получения труднодоступных 8-ми, 9-ти и 10-тичленных гетероциклических соединений на основе реакций диазокарбонильных соединений с циклическими ацеталами. Установлено, что реакции протекают в мягких условиях с количественными выходами.

2. Определены основные закономерности взаимодействия этилдиазоацетата, этил-2-диазо-3-оксобутаноата и диэтилдиазомалоната с *O*- и *S*-содержащими циклическими ацеталами в присутствии *Cu*- и *Rh*-содержащих катализаторов. Показано, что реакция сопровождается внедрением алкоксикарбонил-метиленового фрагмента связи *C-S* оксатиоланового цикла и приводит к образованию гетероциклических и гетероалифатических продуктов.

3. Предложен метод получения оксоэфиров и функционально-замещенных триоксонинов, содержащие 1,3-диоксациклановые фрагменты.

4. Впервые синтезированы полифункциональные бензофураны и 1,4-бензодиоксин-2-карбоксилаты взаимодействием этил-2-диазо-3-оксобутаноата с замещенными моно- и дифенолами.

5. Установлено, что оксадитионин обладает антиоксидантной, этил 7-хлоро-3-метил-1-бензофуран-2-карбоксилат – антимикробной активностью.

Содержание работы опубликовано в 25 научных трудах, в том числе:

–в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, выпускаемых в РФ, в соответствии с требованиями ВАК Миннауки РФ:

1. **Шайхуллина⁵, Г. Н.** Циклические ацетали в синтезе полиоксамакроциклов / Г. Н. Шайхуллина, Р. М. Султанова, И. П. Байкова, Г. З. Раскильдина, С. С. Злотский // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2017. – № 1. – С. 164-167.
2. **Сахабутдинова, Г. Н.** Каталитическое взаимодействие этил-2-диазо-3-оксобутаноата со спиртами / Г. Н. Сахабутдинова, И. П. Байкова, Г. З. Раскильдина, С. С. Злотский, Р. М. Султанова // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – Вып. 3. – С. 369-372. DOI: 10.1134/S1070428018030016.
3. **Сахабутдинова, Г. Н.** Rh(II)-Катализируемое взаимодействие салицилового альдегида и его производных с диазокарбонильными соединениями / Г. Н. Сахабутдинова, И. П. Байкова, Г. З. Раскильдина, С. С. Злотский, Р. М. Султанова // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – Вып. 12. – С. 1758-1762. DOI: 10.1134/S0514749218120051.
4. **Сахабутдинова, Г. Н.** Новый одnoreакторный синтез полизамещенных бензофуранов и бензо-1,4-диоксинов / Г. Н. Сахабутдинова, Г. З. Раскильдина, С. С. Злотский, Р. М. Султанова // Доклады Академии Наук. – 2018. – Т. 482. – № 5. – С. 543-546. DOI: 10.31857/S086956520003035-1.
5. **Шайхуллина, Г. Н.** Синтез полифункциональных *O*- и *S*-содержащих гетероциклов на основе циклических ацеталей и их гетероаналогов / Г. Н. Шайхуллина, Л. И. Бородин, Р. М. Султанова // Башкирский химический журнал. – 2016. – Т. 23. – № 4. – С. 3-7.
6. **Сахабутдинова, Г. Н.** Синтез и превращения некоторых пяти- и шестичленных гетероциклов в сильных кислотах / Г. Н. Сахабутдинова, А. В. Васильев // Башкирский химический журнал. – 2018. – Т. 25. – № 1. – С. 5-12.

–в патентах:

7. **Шайхуллина, Г. Н.** Способ получения кислородсодержащих макрогетероциклов / Г. Н. Шайхуллина, С. С. Злотский, Р. М. Султанова, С. А. Красько, Г. З. Раскильдина, Н. Н. Михайлова // Пат. РФ № 2630471, заявл. 05.12.2016, опубл. 11.09.2017, Бюл. 26.
8. **Шайхуллина, Г. Н.** Способ получения полифункциональных *O*-и*S*-содержащих макрогетероциклов / Г. Н. Шайхуллина, С. С. Злотский, Р. М. Султанова, С. А. Красько, Г. З. Раскильдина // Пат. РФ № 2018111349, заявл 29.03.2018, опубл. 24.12.2018, Бюл. 36.

–в материалах Международных и Российских конференций:

9. **Шайхуллина, Г. Н.** Взаимодействие 1,3-диоксолана с этил-2-диазо-3-оксобутиратом / Г. Н. Шайхуллина, Р. М. Султанова, С. С. Злотский // II Международная научная конференция студентов и аспирантов «Химические проблемы современности». – Донецк, 2016. – С. 167.
10. **Шайхуллина, Г. Н.** 1,3-Диоксоланы в синтезе триоксацикланов / Г. Н. Шайхуллина, Р. М. Султанова, С. С. Злотский // XXX Международная научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». – Уфа, 2016. – С. 35.
11. **Шайхуллина, Г. Н.** Каталитическое взаимодействие 1,3-диоксацикланов с этил-2-диазо-3-оксобутиратом / Г. Н. Шайхуллина, Р. М. Султанова, С. С. Злотский // Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». – Уфа, 2016. – С. 67.
12. **Шайхуллина, Г. Н.** Синтез *S*-содержащих гетероциклов на основе 1,3-дитиана и этил-2-диазо-3-оксобутирата / Г. Н. Шайхуллина, Р. М. Султанова, С. С. Злотский // Всероссийская научно-практическая конференция «Инновационные технологии в промышленности: образование, науки и производство». – Стерлитамак, 2016. – С. 189.
13. **Шайхуллина, Г. Н.** Каталитическое взаимодействие замещенных 1,3-диоксанов с этил-2-диазо-3-оксобутиратом / Г. Н. Шайхуллина, Г. А. Ханова, Р. М. Султанова, С. С. Злотский // III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки». – Уфа, 2017. – С. 171.

⁵ Шайхуллина Г. Н. сменила фамилию на Сахабутдинову Г. Н.

14. **Сахабутдинова, Г. Н.** Взаимодействие этил-2-диазо-3-оксобутирата со спиртами / Г. Н. Сахабутдинова, Н. Н. Гареева, Р. М. Султанова // II Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии и кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». – Уфа, 2017. – С. 106.
15. **Сахабутдинова, Г. Н.** Каталитическое взаимодействие аллилбутилового эфира с этил-2-диазо-3-оксобутиратом / Г. Н. Сахабутдинова, А. А. Мухамедьянова, Г. З. Раскильдина, Р. М. Султанова // Всероссийская конференция молодых ученых, посвященная празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан «Химия и технология гетероциклических соединений». – Уфа, 2017. – С. 178.
16. **Сахабутдинова, Г. Н.** Каталитическое взаимодействие гидроксилсодержащих кеталей с этил-2-диазо-3-оксобутиратом / Г. Н. Сахабутдинова, Н. Н. Гареева, Р. М. Султанова // Всероссийская конференция молодых ученых, посвященная празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан «Химия и технология гетероциклических соединений». – Уфа, 2017. – С. 229.
17. **Шайхуллина, Г. Н.** Одностадийный метод синтеза полифункциональных макрогетероциклов на основе циклических ацеталей / Г. Н. Шайхуллина, Г. А. Ханова, Р. М. Султанова, С. С. Злотский // 68 Научно-техническая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых УГНТУ. – Уфа, 2017. – С. 470.
18. **Сахабутдинова, Г. Н.** Взаимодействие 2,2-диметил-4-оксометил-1,3-диоксолана с этил-2-диазо-3-оксобутиратом / Г. Н. Сахабутдинова, Н. Н. Гареева, Р. М. Султанова // Международная научно-методическая конференция «Интеграция науки и образования в вузах нефтегазового профиля – 2018». – Салават, 2018. – С. 232.
19. **Сахабутдинова, Г. Н.** Синтез бензофуранов / Г. Н. Сахабутдинова, Н. Н. Гареева, Р. М. Султанова // Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки». – Уфа, 2018. – С. 105.
20. **Сахабутдинова, Г. Н.** Каталитическое взаимодействие 5-этил-5-оксометил-1,3-диоксана с этил-2-диазо-3-оксобутиратом / Г. Н. Сахабутдинова, Н. Н. Гареева, Р. М. Султанова // III Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Химические проблемы современности». – Донецк, 2018. – С. 63.
21. **Сахабутдинова, Г. Н.** Одностадийный метод синтеза полизамещенных бензогетероциклов / Г. Н. Сахабутдинова, Н. Н. Гареева, Р. М. Султанова // 69 Научно-техническая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых УГНТУ. – Уфа, 2018. – С. 600.
22. **Сахабутдинова, Г. Н.** Каталитическое взаимодействие замещенных фенолов с этил-2-диазо-3-оксобутиратом / Г. Н. Сахабутдинова, С. С. Злотский, Р. М. Султанова // III Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». – Уфа, 2018. – С. 82.
23. **Сахабутдинова, Г. Н.** Получение бензофуранов на основе взаимодействия салицилового альдегида с диазокарбонильными соединениями / Г. Н. Сахабутдинова, Р. М. Султанова // X Международная школьно-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых, посвященной 100-летию первого декана математического факультета БашГУ Зигандара Иргалеевича Биглова «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании». – Уфа, 2018. – С. 290.
24. **Сахабутдинова, Г. Н.** Каталитическое взаимодействие 5- и 6-членного ацетала салицилового альдегида с этил-2-диазо-3-оксобутиратом / Г. Н. Сахабутдинова, С. С. Злотский, Р. М. Султанова // Международная научная конференция «Горизонты и перспективы нефтехимии и органического синтеза». – Уфа, 2018. – С. 97.
25. **Sakhabutdinova, G. N.** Catalytic interaction of diazoesters with substituted 1,3-oxathiolanes / G. N. Sakhabutdinova, G. Z. Raskildina, S. S. Zlotsky, R. M. Sultanova // «Advances in synthesis and complexing». – Moscow, 2019. – P. 80.