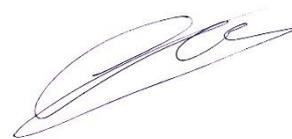


На правах рукописи



Шубин Дмитрий Алексеевич

**ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ  
СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ 2,4,6-ТРИГИДРОКСИТОЛУОЛА: СИНТЕЗ,  
СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Москва – 2021**

Работа выполнена на кафедре органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)»

**Научный руководитель:** кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)»

**Кузнецов Дмитрий Николаевич**

**Официальные оппоненты:** **Шуталев Анатолий Дмитриевич**, доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник «Лаборатория направленной функционализации органических молекулярных систем» ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН»

**Первалов Валерий Павлович**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой «Технологии тонкого органического синтеза и химии красителей» ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»

**Ведущая организация:** ФГБУН «Институт проблем химико-энергетических технологий СО РАН», г. Бийск

Защита состоится «24» июня 2021 года в 14<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 212.144.07 созданного на базе ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1, конференц-зал (ауд. 156).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» и на сайте университета <https://kosygin-rgu.ru>

Автореферат диссертации разослан «    » 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 212.144.07  
канд. хим. наук, доцент



Кузнецов Д.Н.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** 2,4,6-Тригидрокситолуол (метилфлороглуцин, ТГТ) ставший доступным реагентом в органическом синтезе после разработки технологии его получения из 2,4,6-тринитротолуола в Институте проблем химико-энергетических технологий СО РАН, является перспективным субстратом для синтеза органических карбо- и гетероциклических соединений разнообразного строения, обладающих широким спектром практически важных свойств.

Систематические исследования по выявлению синтетического потенциала ТГТ, проведенные ранее на кафедре органической химии РГУ им А.Н. Косыгина показали, что ТГТ является высокорекреационноспособным прекурсором в синтезе азокрасителей и азопигментов, обладающих высокими эксплуатационными, а также фунгицидными и хелатирующими свойствами. В серии работ сотрудников кафедры описаны также синтезы на основе ТГТ 2*H*-1-бензопиран-2-онов и акридинов – аналогов природных полициклических соединений, перспективных для изучения в качестве химико-фармацевтических препаратов или прекурсоров в схемах фрагментарно-ориентированного дизайна лекарственных средств.

Таким образом, **актуальность представленной работы** определяется важностью расширения спектра возможных путей химической трансформации ТГТ и тем самым решения задач: превращения 2,4,6-тринитротолуола в сырье двойного назначения и развития сырьевой базы одной из ключевых подотраслей химической промышленности – малотоннажной химии.

Следует отметить, что анализ научно-технической информации, показал отсутствие систематических исследований, касающихся использования ТГТ в синтезе карбо- и гетероциклических соединений аналогов продуктов природного генезиса, проявляющих высокую и разнообразную биологическую активность.

**Цель работы.** Разработка эффективных методов синтеза на основе ТГТ и его полифункциональных производных соединений карбо- и гетероциклического строения, а также изучение их строения и свойств.

В соответствии с поставленной целью в работе решены следующие задачи:

- изучена реакция взаимодействия 2,4,6-тригидрокситолуола, 2,4,6-тригидрокси-3-метилацетофенона и 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты с хлорацетонитрилом приводящая к получению неописанных ранее бензофуран-3(2*H*)-онов;

- изучена реакция взаимодействия 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-она и 4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2*H*)-она с ароматическими альдегидами, приводящая к получению неописанных ранее (Z)-2-бензилиденбензофуран-3(2*H*)-онов;

- изучена реакция азосочетания 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-она и (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-она с солями диазония различного строения при различных соотношениях реагентов и значениях рН;

- изучены условия проведения реакций и разработаны методики получения неописанных ранее сложных эфиров и арилиденгидразидов 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты;

- установлены структуры синтезированных соединений с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа;

- проведен компьютерный скрининг биологической активности и токсичности синтезированных в работе (*Z*)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-онов;

- проведены испытания синтезированных в работе (*Z*)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-онов на различные виды биологической активности в условиях *in vitro* (фунгицидная, антимикробная, антиоксидантная).

Исследования проводились на кафедре органической химии, в рамках г/б темы № 2.4 тематического плана НИР РГУ им А.Н. Косыгина на 2019-2023 гг.

### **Научная новизна.**

- впервые проведено экспериментальное изучение реакции взаимодействия 2,4,6-тригидроксиитолауола, 2,4,6-тригидрокси-3-метилацетофенона и 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты с хлорацетонитрилом и показано, что реакция региоселективна и протекает через стадию образования циклического кетимина;

- впервые исследовано направление реакции 2,4,6-тригидроксиитолауола с хлорацетонитрилом с использованием квантово-химического метода расчета (базис DFT B3LYP/6-311+G(d)). Показано, что в ходе реакции из двух возможных изомеров образуется только один термодинамически более предпочтительный;

- проведенные квантово-химические расчеты в программе Gaussian 03 *ab initio* методом Хартри-Фока с базисом RHF/STO-3G с полной оптимизацией геометрии молекул показали, что (*Z*)-2-бензилиден-4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-оны существуют в *Z*-конфигурации, а из всех возможных изомеров и конформеров арилиденгидразида наиболее стабильна *EE'* структура. Расчет с использованием квантово-химического метода (базис DFT B3LYP/6-311+G(d)), показал, что из всех возможных изомеров 4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-онов независимо от среды (газовая фаза, полярный и неполярный растворитель) наиболее термодинамически устойчивой является C<sup>3</sup>-кето-C<sup>4,6</sup>-дигидроксиформа;

- впервые изучена реакция альдольно-кетоновой конденсации 4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-она с различными полифункциональными ароматическими альдегидами, приводящая к получению (*Z*)-2-бензилиден-4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-онов и предложен подход к установлению их строения;

- установлено, что метилирование (*Z*)-4,6-дигидрокси-7-метилауона диметилсульфатом приводит к диметоксипроизводному, в то время как использование метилиодида приводит к образованию продуктов O- и C-алкилирования;

- показано, что реакция взаимодействия 4,6-дигидрокси-5(7)-ацетил-(5)7-метилбензофуран-3(2*H*)-она с ароматическими альдегидами в условиях щелочного катализа протекает как по ацетильной группе так и по метиленовой группе кольца C;

- впервые изучена реакция азосочетания некоторых синтезированных

гетероциклических соединений, и показано, что реакция с 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-оном протекает только в ароматическое кольцо с образованием моноазосоединения, в случае (*Z*)-2-бензилиден-4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-она при соотношении реагентов 1:1 независимо от pH среды образуется смесь моно- и бисазосоединений;

- впервые изучен химический потенциал 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты в реакциях превращения по карбоксильной группе и разработаны методики получения сложных эфиров и арилиденгидразидов;

**Теоретическая значимость** работы заключается в осуществлении нового комплекса исследований, раскрывающих синтетический потенциал ТГТ и его производных. Впервые на основе серии различных по химизму реакций показаны синтетические возможности ТГТ, для получения полифункциональных органических соединений различных классов, и являющихся, в свою очередь, прекурсорами в схемах фрагментарно-ориентированного дизайна лекарственных средств.

**Практическая значимость.** В прикладном плане результаты работы создают возможности для более полной и комплексной переработки ТГТ в ИПХЭТ СО РАН и ФКП «Бийский олеумный завод» в рамках президентской программы по диверсификации производства высокотехнологичной продукции гражданского и/или двойного назначения организациями оборонно-промышленного комплекса и программы Фонда развития промышленности РФ «Конверсия». В работе реакцией ацилирования 2,4,6-тригидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-ола хлорацетонитрилом (реакция Губена-Гёша) впервые получен 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-он и показана его ценность в качестве билдинг-блока для комбинаторной химии. Разработаны эффективные методики получения, выделены и идентифицированы 47 не описанных ранее полифункциональных производных ТГТ. Впервые синтезирован (*Z*)-2-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-он, являющийся полным синтетическим аналогом природного 7-метилауреусидина, выделяемого в настоящее время из экстракта осоки головчатой *Scyperus capitatus*. В результате проведения биологических испытаний выявлены соединения, обладающие умеренной антиоксидантной и антибактериальной активностью.

**Методы исследования и технические средства решения задач.** При проведении исследований были использованы методы ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Квантово-химические расчеты проводили с использованием обменно-корреляционного функционала B3LYP в валентно-расщепленном базисе 6-311+G(d) для газовой фазы.

**Степень достоверности результатов проведенных исследований** обеспечивается сходимостью результатов, полученных с помощью экспериментальных и теоретических методов, использованием современных методов молекулярной спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) и квантово-химических расчётов. Сформулированные в работе выводы подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в таблицах и рисунках.

**Личный вклад соискателя.** Основные результаты и положения, выносимые на защиту, получены автором лично. Автор принимал непосредственное участие в постановке цели и задач исследования, самостоятельно проводил экспериментальную работу, интерпретацию аналитических данных, обобщение и обсуждение полученных результатов, формулирование выводов.

**Апробация и реализация результатов работы.** Основные результаты работы были доложены на: Симпозиуме «Современные инженерные проблемы базовых отраслей промышленности» в рамках Международного научно-технического Форума «Первые международные Косыгинские чтения» (Москва, 2017); X Международной конференции молодых учёных по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017»; II школе-конференции «Направленный дизайн веществ и материалов с заданными свойствами» (Санкт-Петербург, 2017); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Текстильная химия: традиции и новации» (Иваново, 2017); VII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2019); Международной научной студенческой конференции «Инновационное развитие легкой и текстильной промышленности» (Москва, 2019); Международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020).

**Публикации.** Основные положения диссертационной работы опубликованы в 9 научных работах, из них 3 работы опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, из которых 2 - в международных системах цитирования *Scopus* и 6 работ, опубликованные в материалах различных научных конференций.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста, включая 9 таблиц, 24 рисунка, и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы из 215 наименований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез бензофуран-3(2H)-онов на основе 2,4,6-тригидрокситолуола и его производных

Развивая фундаментальные и прикладные исследования по изучению химического потенциала 2,4,6-тригидрокситолуола (ТГТ) **1** и его некоторых функциональных производных: 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойная кислоты **2** и 2,4,6-тригидрокси-3-ацетофенона **3**, мы провели цикл работ по получению на их основе ряда не описанных ранее бензофуран-3(2H)-онов, которые, как известно из литературных источников, являются универсальными прекурсорами, например в синтезе (Z)-2-бензилиденбензофуран-3(2H)-онов (ауронон).

Соединение **2** впервые было получено на кафедре органической химии РГУ им А.Н. Косыгина и показало свою перспективность в синтезе 5,7-дигидрокси-6-карбокситолуола-1-бензопиран-2-онов.

Ранее синтез кислоты **2** осуществляли действием на соединение **1** гидрокарбоната натрия, в течение двух часов при температуре 40°C и соотношении

реагентов ТГТ ÷ NaHCO<sub>3</sub> = 1÷5. Выход кислоты **2** составлял 70-72%.

В настоящей работе впервые показано, что замена гидрокарбоната натрия на гидрокарбонат калия и увеличение времени реакции до трех часов позволяет повысить выход кислоты **2** до 80% (схема 1). Однако даже в таких условиях полной конверсии ТГТ в кислоту **2** добиться не удалось.

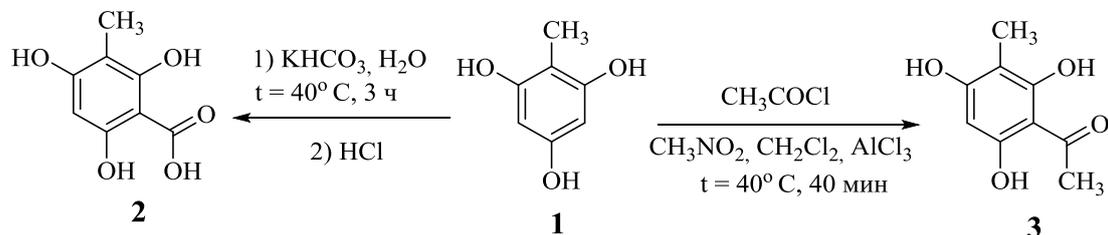
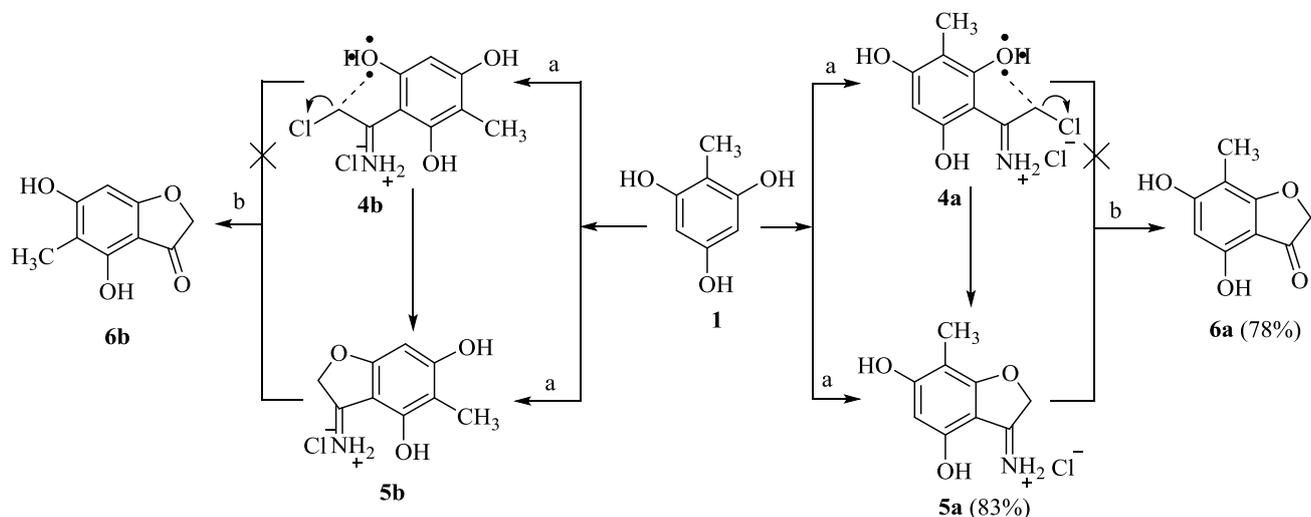


Схема 1

Соединение **3** было синтезировано по описанной в литературе методике, с выходом 72 % (схема 1).

Как известно из литературы, бензофуран-3(2*H*)-оны получают реакцией Губена-Гёша, ацилированием фенола хлорацетонитрилом (в присутствии кислот Льюиса), с последующей кислотнo-катализируемой циклизацией промежуточно-образующего α-хлорацетофенона.

В настоящей работе впервые установлено, что ацилирование ТГТ хлорацетонитрилом первоначально приводит к образованию циклического кетимина **5a**, последующий гидролиз которого дает 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-он **6a** (схема 2).



**a:** 1. ClCH<sub>2</sub>CN, ZnCl<sub>2</sub>, HCl, Et<sub>2</sub>O, 0°C, 4 ч 2. 25°C, 48 ч;

**b:** H<sub>2</sub>O, 100 °C, 6 ч

Схема 2

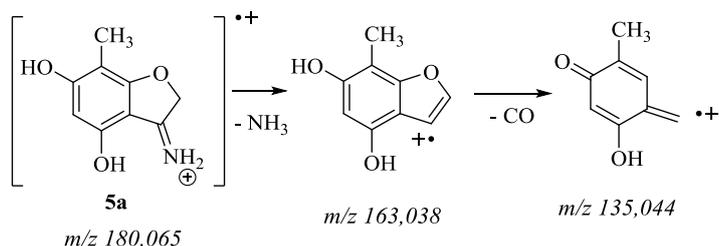


Схема 3

Нами впервые был выделен и охарактеризован интермедиат **5a**, в масс-спектре которого присутствует пик молекулярного иона, а также пики фрагментных ионов, что отвечает процессу распада,

представленному на схеме 3.

Нами также впервые показано, что и реакция ацилирования флороглюцина **7** в тех же условиях, как и для ТГТ, протекает через стадию образования циклического кетимина **8b** (схема 4), в масс-спектре которого присутствует пик молекулярного иона с  $m/z$  166.154  $[M]^+$ , а также пики фрагментных ионов 149.126  $[M-NH_3^+]^+$  и 121,132  $[M-NH_3^+-CO]^+$ . Хотя в большинстве литературных источников постулируется факт образования линейного кетимина **8a**, который в условиях гидролиза циклизуется до 4,6-дигидроксибензофуран-3(2H)-она **9**.

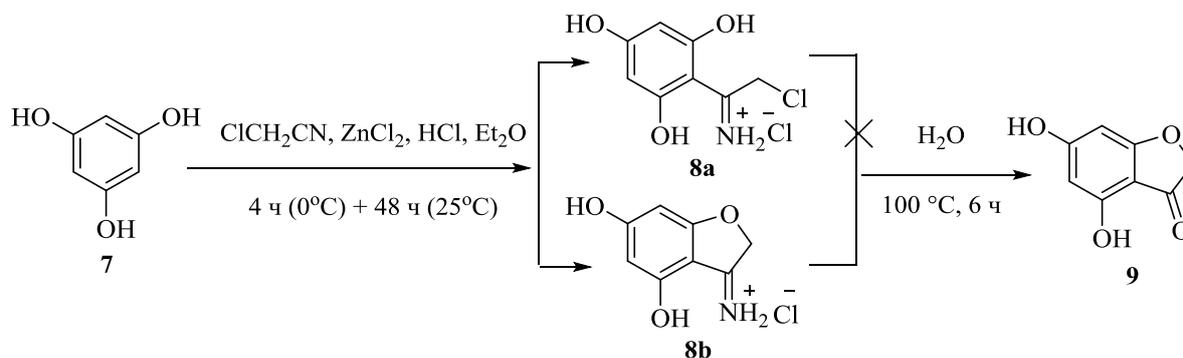


Схема 4

Важно отметить, что ацилирование ТГТ может протекать по альтернативным направлениям с образованием соединений **6a** и/или **6b**. Нами был сделан выбор в пользу структуры **6a**. Для объяснения региоселективности протекания реакции образования **6a** были рассчитаны относительные энтальпии ( $\Delta H$ ) и энергии Гиббса ( $\Delta G$ ) всех реагентов в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием обменно-корреляционного функционала B3LYP в валентно-расщепленном базисе 6-311+G(d) для газовой фазы. Зафиксированы локальные минимумы и переходные состояния для структур интермедиатов **4a** и **4b**, различающихся ориентацией группы  $CH_2Cl$  к нуклеофильной гидроксигруппе. Расчеты показывают, что для образования соединения **4b** необходимо преодолеть активационный барьер в 38 ккал/моль, что существенно выше, чем в случае образования соединения **4a** (22.1 ккал/моль). Таким образом, согласно квантово-химическим расчетам, несмотря на одинаковую устойчивость продуктов **5a** и **5b**, образование кетимина **5a** оказывается энергетически более выгодным, и как следствие – единственный продукт реакции соединение **6a**. Поскольку ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  спектроскопия бензофуран-3(2H)-она **6** не позволила однозначно сделать вывод о его структуре, то окончательный вывод в пользу структуры **6a** сделан нами на основании двумерной спектроскопии ЯМР  $^1H$  и  $\{^1H\ ^1H\}$  NOESY (Z)-2-бензилиден-4,6-диметокси-7-метилбензофуран-3(2H)-она **14** (стр. 11).

Ацилирование соединения **3** приводит к образованию промежуточного кетимина **10a** или **10b**, последующий гидролиз которого, по данным ВЭЖХ-МС, ЯМР  $^1H$  и ЯМР  $^{13}C$ -спектроскопии, дает только один продукт, соответствующий структуре **11a** или **11b** (схема 5). Для доказательства наличия метильной группы в положении 5 или 7 ароматического кольца нами были предприняты попытки провести *O*-метилирование соединения **11a**, **11b** диметилсульфатом или метилиодидом до диметоксипроизводного. По данным ВЭЖХ-МС получить целевые продукты в

изученных нами условиях не удалось. В дальнейших исследованиях, по аналогии с реакцией образования бензофуранона **6a**, мы сочли возможным для продукта взаимодействия 2,4,6-тригидрокси-3-метилацетофенона **3** с хлорацетонитрилом принять структуру **11a**.

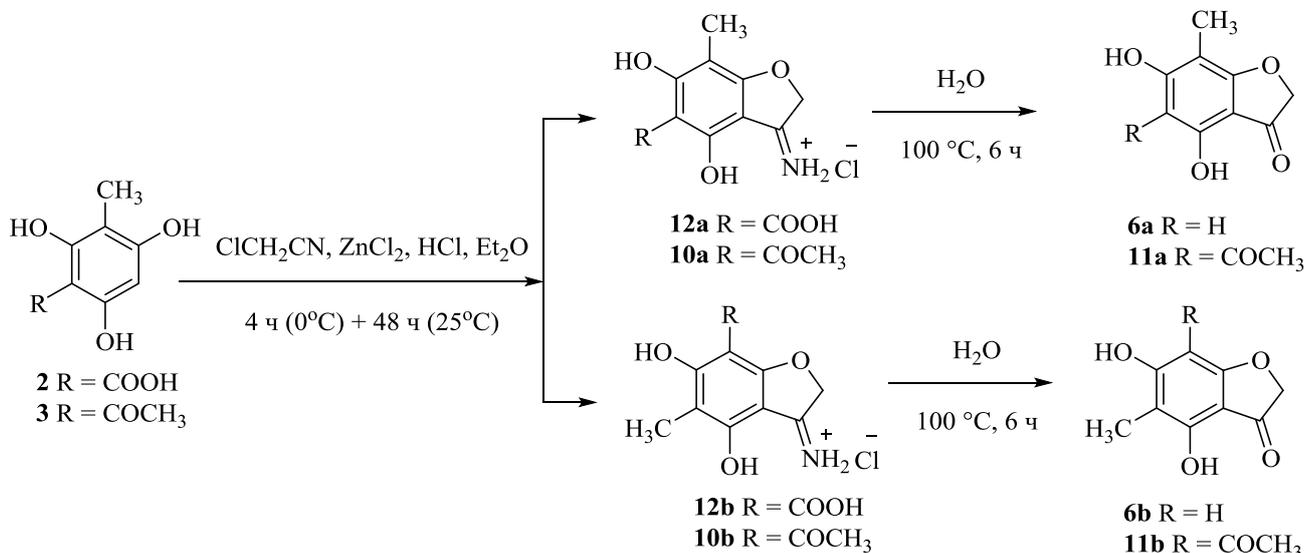


Схема 5

Ацилирование кислоты **2** приводит к образованию кетимина **12a** или **12b**, последующий гидролиз которого, в соответствии с данными ВЭЖХ-МС и ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии, соответствует продукту **6a** (схема 5).

## 2. Исследование реакции конденсации бензофуран-3(2H)-онов с замещенными бензальдегидами

Известно, что на условия проведения реакции и строение конечного продукта немаловажное значение оказывает возможная таутомерная форма исходного субстрата. В работе впервые была изучена кето-енольная таутомерия 4,6-дигидроксибензофуран-3(2H)-онов **6a** и **9**. Соединение **9** выбрано в качестве модельного, не имеющего в положениях 5 и 7 заместителей. Теоретически, как показано на схеме 6, изучаемые соединения могут находиться в нескольких таутомерных формах.

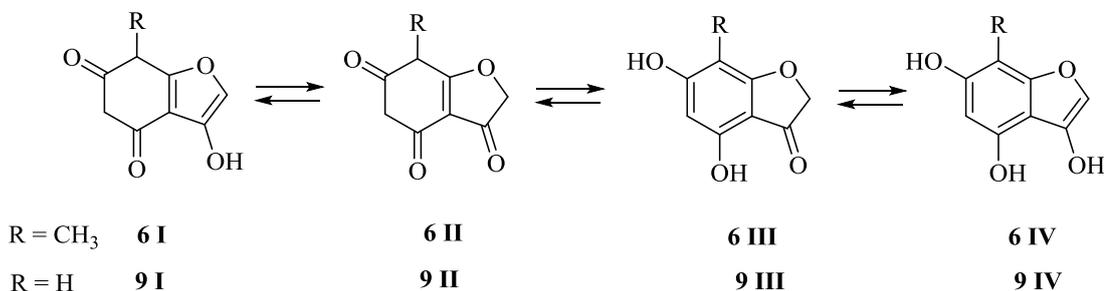


Схема 6

Для определения относительной устойчивости возможных таутомерных форм бензофуранонов **6I-IV** и **9I-IV** были рассчитаны относительные энтальпии ( $\Delta H$ ) и энергии Гиббса ( $\Delta G$ ) методом функционала плотности (DFT) с использованием обменно-корреляционного функционала B3LYP в валентно-расщепленном базисе 6-311+G (d) для газовой фазы, а также в среде полярного (ДМСО) и неполярного (гептан)

растворителя. Для учета сольватационных эффектов была использована модель поляризуемого континуума РСМ.

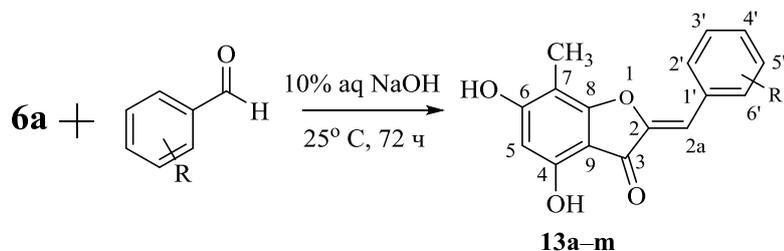
Из всех рассчитанных таутомерных форм соединений **6I-IV** и **9I-IV**, независимо от среды (газовая фаза, полярный и неполярный растворитель), наиболее термодинамически устойчивыми являются формы **6III** и **9III**.

Проведённое сравнение рассчитанных электронных спектров поглощения возможных таутомерных форм соединений **6I-IV** и **9I-IV** в полярном и неполярном растворителе по методу ZINDO/S оказалось неинформативным: вне зависимости от природы растворителя положение полос поглощения практически не изменяется.

Экспериментальные спектры поглощения соединений **6** и **9** были записаны при постепенном изменении соотношения компонентов растворителя от 100%-ного диоксана к 100%-ному метанолу. В случае соединения **6** положение и интенсивность полос поглощения практически не зависит от полярности растворителя, что позволяет сделать вывод о единственной форме, в которой находится это соединение. Однако однозначно отнести к кето- или енольной таутомерной форме вряд ли возможно без дополнительных физико-химических методов анализа.

Переходя к изучению химических свойств синтезированных бензофуранонов **6a** и **11a**, было решено изучить их реакцию, с ароматическими альдегидами приводящую к получению – аурунов, представляющих безусловный интерес в плане поиска соединений с выраженной и разнообразной биологической активностью.

Целевые ауруны **13a-m** (схема 7) были получены кротоновой конденсацией бензофуранона **6a** с рядом замещенных бензальдегидов. Состав и строение синтезированных соединений **13a-m** подтверждены данными  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии и HRMS.



Где: **13a** R = H (89%); **b** R = 4'-OH (81%); **c** R = 2'-OH (83%);  
**d** R = 3',4'-(OH)<sub>2</sub> (73%); **e** R = 4'-OH-3'-OMe (65%);  
**f** R = 2'-OH-5'-Br (63%); **g** R = 4'-CO<sub>2</sub>H (66%);  
**h** R = 2'-Br (77%); **i** R = 4'-Br (76%); **j** R = 4'-Cl (70%);  
**k** R = 4'-F (68%); **l** R = 3'-NO<sub>2</sub> (79%); **m** R = 4'-CF<sub>3</sub> (61%)

Схема 7

Известно, что ауруны могут существовать в виде E,Z-изомеров. С целью определения относительной термодинамической устойчивости E,Z-изомеров на примере модельного соединения **13b** были проведены квантово-химические расчеты энергетических характеристик молекул ( $E_{\text{total}}$ ) для газовой

фазы, а также в среде полярного (ДМСО) и неполярного (гептан) растворителя. Расчеты были проведены в программе Gaussian 03 *ab initio* методом Хартри-Фока с базисом RHF/STO-3G с полной оптимизацией геометрии молекул. Сравнение вычисленных энергий ( $E_{\text{total}}$ ) для соединения **13b** свидетельствует о том, что образование Z-изомера незначительно выгоднее, чем образованием E-изомера, выигрыш в энергии составляет 2,19 кКал/моль (газовая фаза), 3,30 кКал/моль (ДМСО) и 2,70 кКал/моль (гептан) (погрешность вычислений составляет 0,5 кКал/моль).

Показано, что в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **13a-m** химический сдвиг олефиновых протонов находится в интервале 6,4-6,8 м.д., что согласно литературным источникам можно приписать *Z*-изомеру. Анализ спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **13a-m** показал, что сигнал атома С-7' находится в области 108-112 м.д., что также соответствует *Z*-изомеру (*лит.*: для *E*-изомера  $\delta = \text{C-7}' 120-122$ ).

Для доказательства наличия метильной группы в положении 7 ароматического цикла соединения **13a** нами было проведено *O*-метилирование соединения **13a** диметилсульфатом до диметоксипроизводного **14** (схема 8).

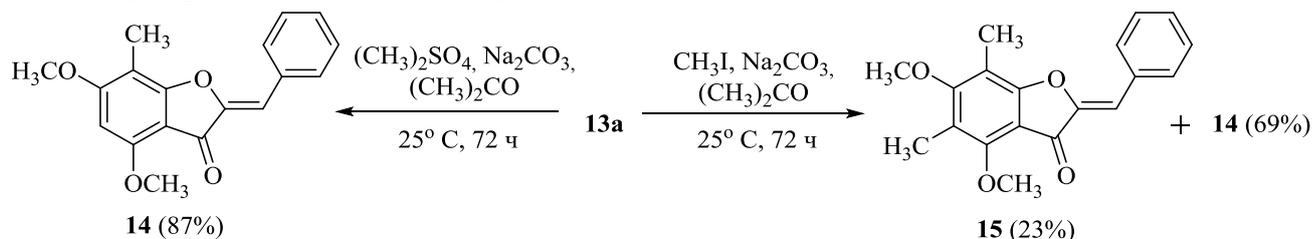
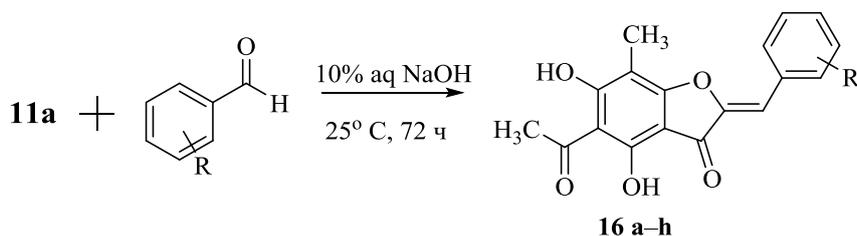


Схема 8

Структура соединения **14** была доказана с помощью двумерной спектроскопии ЯМР $^1\text{H}$  и  $\{^1\text{H} \ ^1\text{H}\}$  NOESY в ДМСО- $d_6$ . Так, в спектре NOESY соединения **14** присутствует кросс-пик протонов Н-5 и двух 4- $\text{OCH}_3$  и 6- $\text{OCH}_3$ , однозначно доказывающий наличие метильной группы в положении 7 ароматического кольца соединения **14**, и что служит дополнительным подтверждением структур соединений **6a** и **13a-m**.

Взаимодействие соединения **13a** с иодистым метилом при комнатной температуре приводит к образованию смеси продуктов *O*- и *C*-алкилирования **14** и **15** в соотношении 3:1.

В работе впервые был синтезирован и охарактеризован (*Z*)-2-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-он **13e**, являющийся синтетическим аналогом природного 7-метилауреусидина, выделяемого в настоящее время из осоки головчатой *Cyperus capitatus*.



Где: **15,16 a** R = H; **b** R = 4'-OH; **c** R = 2',3',4'-( $\text{OCH}_3$ ) $_3$ ; **d** R = 3',4'-( $\text{OCH}_3$ ) $_2$ ; **e** R = 3',4'-(OH) $_2$ ; **f** R = 4'-F; **g** R = 4'-CF $_3$ ; **h** R = 4'-N(CH $_3$ ) $_2$

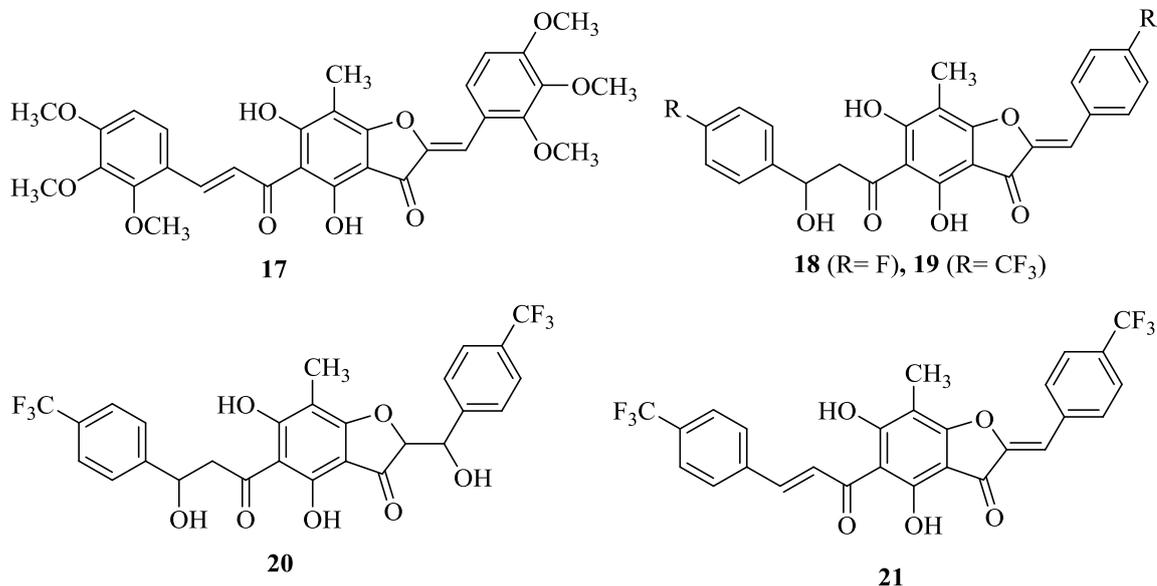
Схема 9

Альдольно-кетоновая конденсация бензофуранона **11a** с альдегидами **15a-h** (схема 9) приводит к получению ожидаемых продуктов **16a-h** с низкими выходами, вероятно вследствие протекания альтернативной реакции

конденсации ароматических альдегидов по ацетильной группой.

В случае конденсации соединения **11** с альдегидами **15a** и **15b** количественно образуются продукты **16a** и **16b**. В случае альдегида **15c** образуется продукт, содержащий 32% соединения **16c** и 54% соединения **17**. В случае альдегидов **15d** и **15h** образуются продукты, содержащие 72% соединения **16d** и 80% соединения **16h**

соответственно, а также примеси исходных альдегидов **15d** и **15h** (28% и 20% соответственно). В случае альдегида **15e** образуется продукт, содержащий 63% соединения **16e** и не идентифицированные примеси. В случае альдегида **15f** - 77% соединения **16f** и 23% соединения **18**. В случае альдегида **15g** - 7% соединения **16g**, 58% соединения **19**, 11% соединения **20** и 11% соединения **21**.



### 3. Исследование реакции азосочетания бензофуран-3(2H)-она и (Z)-2-бензилиденбензофуран-3(2H)-она с арилзамещенными солями диазония

Использование бензофуран-3(2H)-онов и (Z)-2-бензилиденбензофуран-3(2H)-онов в качестве азокомпоненты в реакции азосочетания как в теоретическом, так и в практическом плане до настоящего времени изучено не было.

Из структуры соединений **6a** и **22** очевидно, что реакция азосочетания может проходить как в положение 2 и 5 в случае молекулы **6a**, и в положение 5 и 7 в случае молекулы **22**.

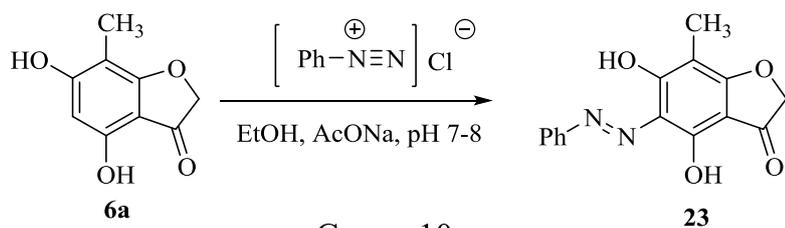
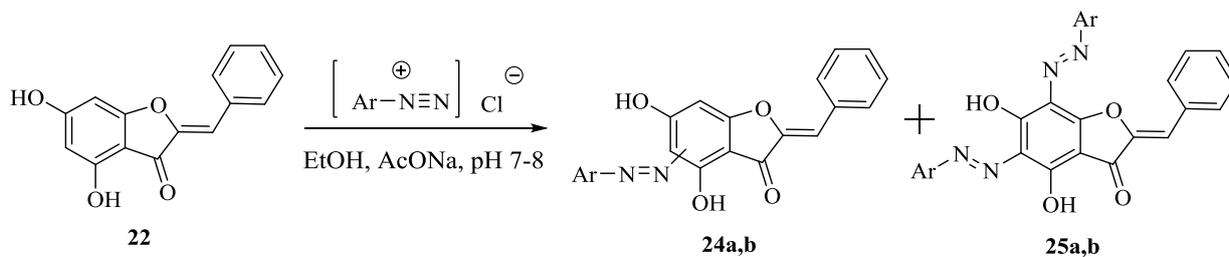


Схема 10

Нами исследована возможность проведения реакции азосочетания бензофуранона **6a** с фенилдиазоний хлоридом. Показано, что при соотношении реагентов от 1:1 до 1:2

получается только моноазосоединение **23** (схема 10).

В результате изучения реакции азосочетания соединения **22** с фенилдиазоний хлоридом (схема 11) было выявлено, что при соотношении реагентов 1:1 получается смесь моно- и бисазосоединений **24a** и **25a** в соотношении 70:30, разделение которых было проведено с помощью препаративной колоночной хроматографии. При соотношении реагентов 1:2 удается получить продукт бисазосочетания **25a**.



Где: **24a, 25a** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **24b, 25b** Ar = 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Схема 11

Известно, что ТГТ активно реагирует с солями диазония в кислой и сильноокислой среде, образуя в зависимости от строения диазосоставляющей и условий реакции моно- или бисазосоединения. Однако при проведении реакции азосочетания соединения **22** с фенилдиазоний хлоридом в водно-спиртовой среде при pH 2-3 и соотношении реагентов 1:1 по данным ВЭЖХ-МС получается смесь моно- и бисазосоединений **24a** и **25a** в соотношении 50:50.

При изучении реакции азосочетания соединения **22** с *p*-толилдиазоний хлоридом (схема 16) было выявлено, что реакция протекает крайне медленно (1,5-2 суток) и при соотношении реагентов 1:2 по данным ВЭЖХ-МС получается смесь моно- и бисазосоединений **24b** и **25b** в соотношении 23:77.

#### 4. Синтез сложных эфиров и ариленгидразидов на основе 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты

Известно, что производные гидроксибензойных кислот обладают зачастую выраженной биологической активностью, а также служат прекурсорами в синтезе химико-фармацевтических препаратов.

Поскольку полученные нами ранее, а также в настоящей работе данные свидетельствовали о чрезвычайно низкой стабильности кислоты **2**, представлялось интересным оценить возможность получения ее сложных эфиров и гидразидов. Сложные эфиры **27a,b** были получены с помощью карбодиимидной активации карбоксильной группы *N,N*-дициклогексилкарбодиимидом (DCC), в присутствии *N,N*-диметиламинопиридина (DMAP) (схема 12).

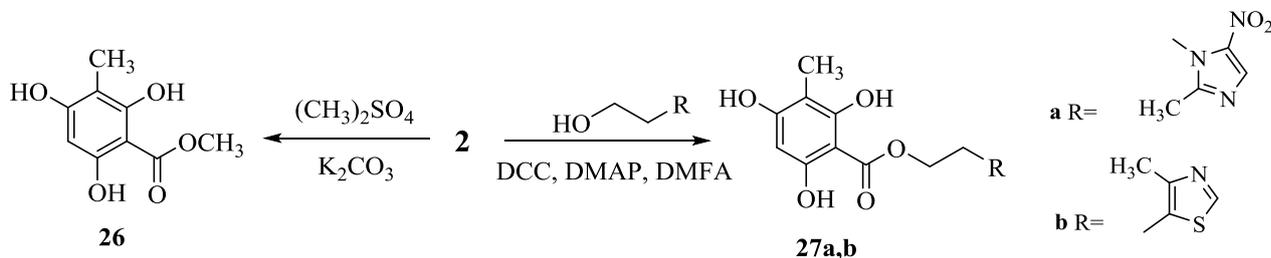


Схема 12

Синтез гидразида **28** осуществлен гидразинолизом эфира **26** (схема 13), из которого нами были получены ариленгидразиды 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты **29a-j** (схема 13), потенциально обладающие биологической активностью.

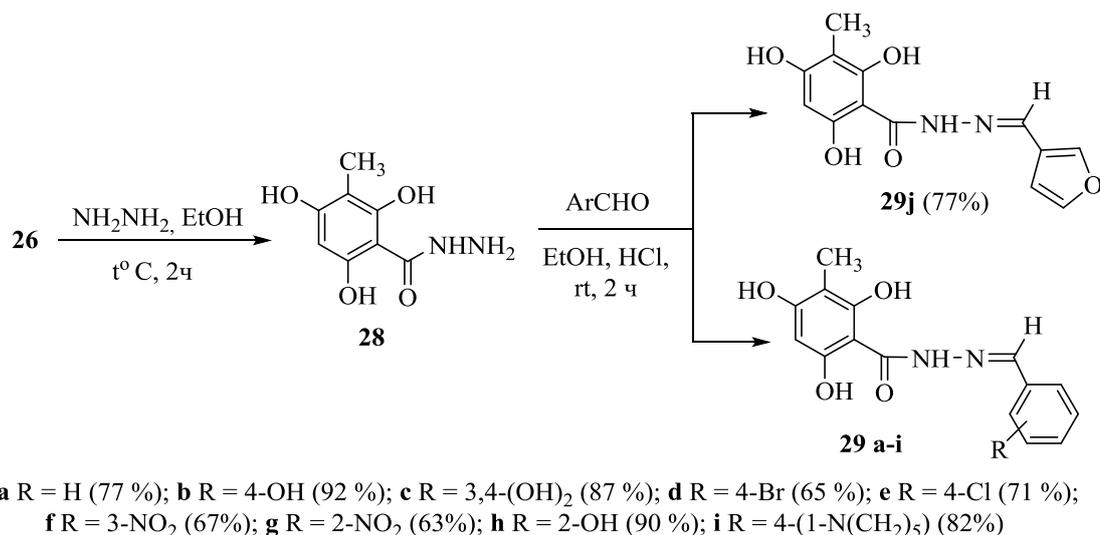


Схема 13

Известно, что ариленгидразиды могут существовать в виде *E*, *Z* геометрических изомеров относительно связи N(2)=C и *Z'*,*E'*-конформеров относительно амидной связи C(O)-N(1). Относительную устойчивость изомеров и конформеров оценивали с помощью квантово-химических расчетов энергетических характеристик молекул ( $E_{total}$ ) на примере соединения **29b**. Расчеты были проведены в программе Gaussian 03 *ab initio* методом Хартри-Фока с базисом RHF/STO-3G с полной оптимизацией геометрии молекул.

Проведенные вычисления для возможных изомеров и конформеров ариленгидразида **29b** продемонстрировали наибольшую стабильность для двух структур *EE'* и *EZ'*. Сравнение вычисленных энергий ( $E_{total}$ ) для соединения **29b** свидетельствует о том, что образование *E*-изомера энергетически выгоднее, чем образованием *Z*-изомера. Выигрыш в энергии составляет 9,33 кДж/моль или 5,73 кДж/моль. А разница между *EE'*/*EZ'*-конформерами, повернутыми относительно амидной C(O)-N(1) связи, составляет лишь 2,71 кДж/моль, что является незначительным энергетическим барьером. Поэтому, вероятно, ариленгидразид **29b** присутствует в растворе в виде смеси конформеров, с преобладанием *E'*-конформера.

### 5. Компьютерный скрининг и анализ биологических характеристик ауранов

Расчет молекулярных дескрипторов, определяющих потенциальные фармакокинетические свойства с помощью программного обеспечения ChemoSoft (Chemical Diversity Labs, Inc.) для соединений **13a-m** показал соответствие их правилу Липински и удовлетворению условий концепции *lead-like* по числу нетерминальных вращающихся связей. С помощью компьютерной программы ChemoSoft TM (Chemical Diversity Labs, Inc.), SmartMining v1.01, определено следующее: вероятностью проницаемости через ГЭБ обладают 7 соединений, вероятностью проницаемости через ЖКТ обладают 13 исследованных соединений, вероятной способностью связывания с белками плазмы крови обладают 11 исследованных соединений. Оценка фармакологической активности синтезированных в работе соединений **13a-m** с помощью системы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) показала, что для

всех соединений с вероятностью более 60-70% прогнозируются противоопухолевая и антимуtagenная активность. В соответствии с расчетами по летальной токсичности, выполненными с помощью программного обеспечения *Acute rat toxicity prediction* для соединений **13a-m**, показали их относительную безопасность для человека и окружающей среды.

## 6. Изучение биологических свойств (Z)-2-бензилиден-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-онов

### 6.1 Исследование антиоксидантной активности

Фенольные соединения растительного происхождения с высокой окислительно-восстановительной активностью широко используются на практике при профилактике и лечении заболеваний, протекающих на фоне окислительного стресса.

В связи с этим, нами были изучены антиоксидантные свойства серии синтезированных (Z)-2-(гидроксibenзилиден)-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-онов **13a-f** методами циклической вольтамперометрии на углеситалловом электроде. В качестве эталонов сравнения использовали этанольные растворы рутина и кверцетина. Величину общей антиоксидантной активности ( $\Sigma$ АОА) оценивали спектрофотометрически с использованием жидкофазной реакции с хромофорным радикалом – 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДПФГ•) по степени «радикального захвата» (Р)<sup>1</sup>.

Показано, что соединения **13a-f** обладают умеренной антиоксидантной активностью, зависящей, главным образом, от числа гидроксильных групп и их положения в молекуле соединения. Показано, что 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-она является перспективным билдинг-блоком в схемах фрагментарно-ориентированного дизайна новых антиоксидантных соединений.

### 6.2 Исследование фунгицидной активности

Испытания на фунгицидную активность в условиях *in vitro* были проведены в центре биологического контроля лаборатории микрофильмирования и реставрации документов РГАНТД по валидированной авторской методике.

В качестве тест-культур использовали коллекционные штаммы микромицетов (*Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Penicillium chrysogenum*, *Ulocladium atrum* и *Penicillium funiculosum*). Показано, что процент подавления штаммов грибов колеблется в пределах 0-20%, что не позволяет рассматривать изученные соединения в качестве перспективных фунгицидных препаратов.

### 6.3 Исследование противомикробной активности

Испытания на противомикробную активность были проведены в лаборатории отдела фармацевтической разработки ЦТФТ им. М.В. Дорогова на базе ЯГПУ им. К.Д.

---

<sup>1</sup> Автор выражает благодарность заведующей лабораторией проблем аналитической химии Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН доктору химических наук, профессору Шпигун Л.К. за исследование синтезированных соединений на антиоксидантную активность.

Ушинского. Испытания проводили *in vitro* на четырех тест-штаммах микроорганизмов: *Escherichia coli* и *Pseudomonas fluorescens*, *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*. Исследованные в работе соединения **13a**, **13b**, **13d** и **13e** проявили высокую ингибирующую активность в отношении выбранных тест-штаммов. Среди вышеназванных соединений наибольшую антимикробную активность проявило соединение **13d** (МИК 16 мкг/мл), за исключением штамма *Staphylococcus aureus* (МИК 128 мкг/мл). Однако стоит отметить, что активность всех исследуемых соединений оказалась ниже активности известного антибиотика Пейфлоксацина. Анализ зависимости «структура-свойство» показал, что соединения, содержащие гидроксильную группу в положении 2' (соединение **13c**), атом брома в положении 5' (соединение **13f**), не ингибируют рост тест-штаммов.

### ВЫВОДЫ

1. На основе серии различных по химизму реакций развито представление о синтетическом потенциале 2,4,6-тригидрокситолуола как перспективного реагента в номенклатуре продуктов малотоннажной химии.

2. Впервые экспериментально и с помощью квантово-химических расчетов изучено взаимодействие 2,4,6-тригидрокситолуола с хлорацетонитрилом и показано, что реакция протекает с высокой степенью региоселективности с образованием 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-она. Доказано, что реакция синтеза целевого гетероцикла проходит через стадию образования циклического интермедиата, а не линейного продукта как постулировалось ранее для аналогичных реакций.

3. Изучены неописанные ранее реакции хлорацетонитрила с функциональными производными 2,4,6-тригидрокситолуола: 2,4,6-тригидрокси-3-метилацетофеноном и 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислотой. Выявлены особенности реакций, связанные со строением функциональных групп в производных 2,4,6-тригидрокситолуола.

4. Показано, что взаимодействие синтезированных в работе 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-она и 4,6-дигидрокси-5-ацетил-7-метилбензофуран-3(2*H*)-она с ароматическими альдегидами позволяет получать разнообразные функциональнозамещенные (*Z*)-2-бензилиден-4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-оны, потенциально обладающие высокой и специфической биологической активностью. В частности, впервые получен и охарактеризован полный синтетический аналог природного 7-метилауреусидина, выделяемого в настоящее время из экстракта осоки головчатой *Cyperus capitatus*.

5. Впервые изучены реакции солей диазония с 4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-оном и (*Z*)-2-бензилиден-4,6-дигидроксибензофуран-3(2*H*)-оном и установлены направления реакций, обусловленные строением субстратов.

6. Впервые изучен химический потенциал 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты в реакциях этерификации и получения арилиденгидразидов.

7. Разработаны эффективные методики синтеза неописанных ранее функциональнозамещенных карбо- и гетероциклических соединений и получена

библиотека из 47 новых органических продуктов.

8. Проведённый компьютерный скрининг биологической активности и токсичности, а также испытания некоторого ряда синтезированных соединений на различные виды биологической активности в условиях *in vitro* (фунгицидная, антимикробная, антиоксидантная) показали их перспективность как прекурсоров в схемах фрагментарно-ориентированного дизайна биологически активных веществ.

**Основное содержание диссертации опубликовано в работах:**

**Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК:**

1. Шубин Д.А., Бобылев С.С., Кузнецов Д.Н., Ручкина А.Г., Кобраков К.И. Синтез и некоторые свойства 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2019. – Т. 68 (1). – С.74-78; Shubin D.A., Bobylev S.S., Kuznetsov D.N., Ruchkina A.G., Kobrakov K. I. Synthesis and some properties of 2,4,6-trihydroxy-3-methylbenzoic acid // Russian Chemical Bulletin. – 2019. – Vol. 68 (1). – P. 74-78. DOI: 10.1007/s11172-019-2418-2.

2. Шубин Д.А., Кузнецов Д.Н., Кобраков К.И., Старосотников А.М., Меркулова Н.Л. Синтез производных ауранов на основе 2,4,6-тригидрокси-толуола // Химия гетероциклических соединений. 2019. Т.55(12) – С.1174–1178; Shubin D.A., Kuznetsov D.N., Kobrakov K.I., Starosotnikov A.M., Merkulova N.L. Synthesis of aurone derivatives on the basis of 2,4,6-trihydroxytoluen // Chem. Heterocycl. Compd. – 2019. – Vol. 55 (12). – P.1174-1178. DOI: 10.1007/s10593-019-02597-0.

3. Шубин Д.А., Кузнецов Д.Н., Кобраков К.И., Мартазова В.В. Изучение биологической и антиоксидантной активности (Z)-2-(гидроксидибензилиден)-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-онов // Бутлеровские сообщения. 2020. Т.61. №2. С. 37-45. ROI-jbc-01/20-61-2-37.

**Публикации в сборниках конференций:**

4. Шубин Д.А., Мелешенкова В.В., Попандопуло Н.Г., Ковальчукова О.В. Синтез на базе 2,4,6-тригидрокси-толуола полифункциональных органических соединений – перспективных продуктов малотоннажной химии // Симпозиум «Современные инженерные проблемы базовых отраслей промышленности» в рамках Международного научно-технического Форума «Первые международные Косыгинские чтения. Сборник научных трудов, Москва, «РГУ им. А.Н. Косыгина», 2017. с. 61-64

5. Шубин Д.А., Бобылев С.С., Кузнецов Д.Н., Кобраков К.И. 2,4,6-Тригидрокси-3-метилбензойная кислота - новый субстрат для конструирования биологически активных молекул // X Международная конференция молодых учёных по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017» II школа-конференция «Направленный дизайн веществ и материалов с заданными свойствами»: тез. докл. С.-Петербургск. гос. ун-т. – СПб.: ФГБОУВО «СПГУ», 2017. – С. 271.

6. Шубин Д.А., Кузнецов Д.Н., Караваева Е.Б., Кобраков К.И. Синтез на основе 2,4,6-тригидрокси-толуола (метилфлороглюцин) арил(гетарил) карбоновых кислот и их некоторых производных – потенциальных реагентов для текстильной химии // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

«Текстильная химия: традиции и новации»: Сборник научных трудов, Иваново, ИГХТУ, 2017. с.70

7. Шубин Д.А., Титова Н.А., Кузнецов Д.Н. Новые производные ауранов на основе метилфлороглуцина: синтез и биологические свойства // VII Молодежная конференция ИОХ РАН: сборник тезисов докладов: 22-23 мая 2019 г., Москва. – Москва: МАКС Пресс, 2019. – С. 75.

8. Титова Н. А., Шубин Д. А., Кузнецов Д. Н. Исследование фунгицид-ной активности (Z)-2-(гидроксибензилиден)-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-онов // Инновационное развитие легкой и текстильной промышленности: сборник материалов Международной научной студенческой конференции. Часть 2. — ФГБОУ ВО РГУ им. А.Н. Косыгина Москва, 2019. — С. 144–146.

9. Шубин Д.А., Кузнецов Д.Н., Шпигун Л.К., Мартазова В.В. (Z)-2-(гидроксибензилиден)-4,6-дигидрокси-7-метилбензофуран-3(2H)-оны: синтез и биологическая активность // Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы заочных докладов Международной научной конференции, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, 2020. - С. 262-264.