

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи



Крачковская Алина Викторовна

Синтез конденсированных гетероциклов на основе солей пирилия

02.00.03 – органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Ростов-на-Дону – 2021

Работа выполнена на кафедре химии природных и высокомолекулярных соединений химического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет»

Научный **Суздаев Константин Филиппович**

руководитель: кандидат химических наук, доцент кафедры химии природных и высокомолекулярных соединений химического факультета ЮФУ (г. Ростов-на-Дону)

Официальные **Демидов Олег Петрович**

оппоненты: доктор химических наук, доцент, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Новые органические материалы» химико-фармацевтического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» (г. Ставрополь)

Шепеленко Евгений Николаевич

кандидат химических наук, старший научный сотрудник отдела физики, химии и информатики ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук» (г. Ростов-на-Дону)

Защита состоится «08» апреля 2021 г. в 15.30 ч. на заседании диссертационного совета ЮФУ 02.01 по химическим наукам при Южном федеральном университете по адресу: 344090 г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, д.194/2, НИИ физической и органической химии ЮФУ.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке Южного федерального университета по адресу: г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, д. 21-Ж, 2 этаж и на сайте <https://hub.lib.sfedu.ru/diss/show/1284214/>

Отзыв (в нем укажите дату, а также полностью свои фамилию, имя, отчество, учёную степень со специальностью, звание, организацию, подразделение, должность, адрес, телефон, e-mail) с заверенной подписью рецензента и печатью учреждения просим направлять в 2 экз. учёному секретарю диссертационного совета ЮФУ 02.01 при ЮФУ по адресу: 344090 г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, д.194/2, НИИ физической и органической химии ЮФУ, учёному секретарю диссертационного совета ЮФУ 02.01 Душенко Галине Анатольевне (а также в формате .pdf – на e-mail: gadushenko@sfedu.ru).

Автореферат разослан « » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ЮФУ 02.01,
доктор химических наук



Душенко Г. А.

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. Соли пирилия являются доступными и универсальными реагентами для построения различных гетероциклических соединений. Существует огромное количество работ по изучению рециклизации пирилиевого катиона. Однако до недавнего времени химия этой катионной системы ограничивалась лишь построением и модификацией моноциклических гетероциклов. Реакции, включающие реорганизацию углеродного скелета и превращение одного катиона пирилия в другой, до сих пор неизвестны. Методы получения катионов пирилия, конденсированных с пирановым циклом, также не реализованы, хотя их изучение является привлекательной задачей в плане синтеза биядерных гетероциклических систем (схема 1).

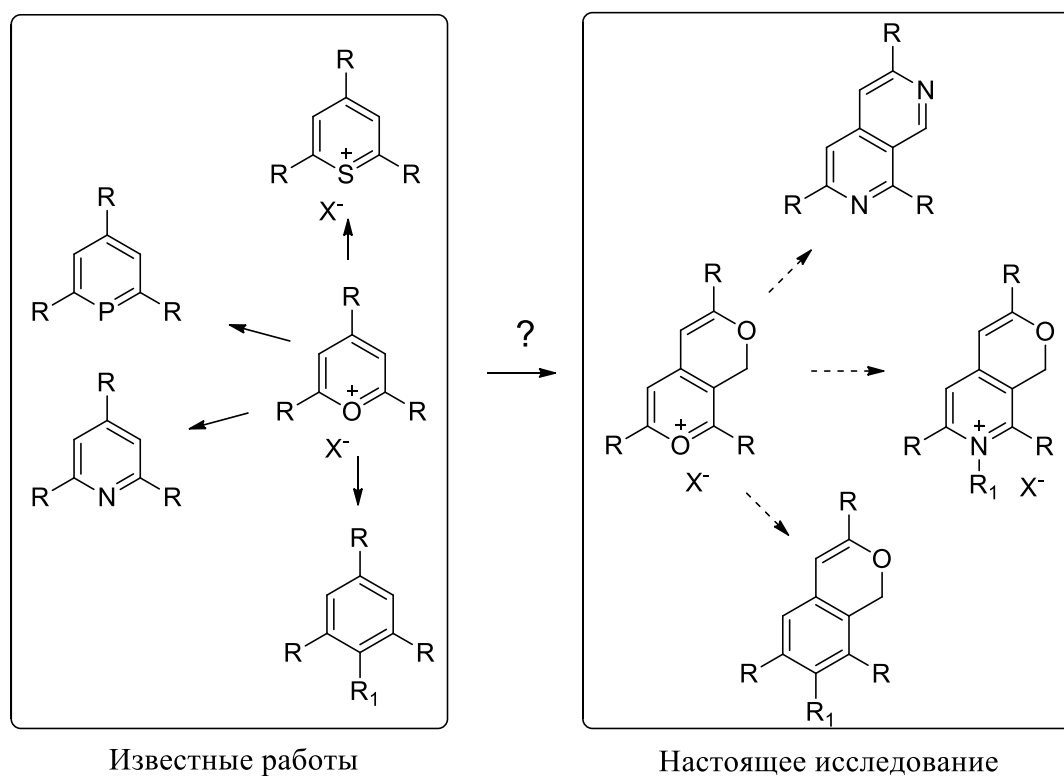


Схема 1

Разработка метода синтеза и исследование свойств катионов пирано[3,4-с]пириания открывает широкие перспективы для получения разнообразных гетероциклических структур благодаря возможности рециклизации одного или обоих пирановых колец одновременно или поочередно. Такие реакции должны приводить к образованию производных 2,7-нафтиридина и пирано[3,4-с]пиридина. Соединения этих рядов интенсивно изучаются в последние годы и чаще всего обладают высокой антибактериальной активностью. При этом пирано[3,4-с]пиридины проявляют себя как эффективные ингибиторы бактериальной помпы выброса антибиотиков.

В данной работе изучены методы синтеза бициклических солей пирилия, конденсированных с пирановым циклом, из моноциклических и реакции солей пирано[3,4-с]пириания с нуклеофилами, приводящие к биядерным гетероциклическим соединениям.

Степень разработанности темы исследования. Соли пирилия благодаря своему уникальному строению обладают рядом свойств, которые позволяют использовать их в качестве исходного материала в синтезе других гетероциклических систем. При изучении литературы, посвященной катиону пирилия, стало очевидно, что синтез бициклических структур, содержащих конденсированные пирилиевый и пирановый циклы, никем ранее не осуществлялся. Очевидно, что подобные соединения весьма перспективны в органическом синтезе из-за возможности поочередной модификации обоих кислородсодержащих колец. Кроме того, проанализировав литературные данные за последние 5 лет, можно заметить значительный рост интереса к использованию производных солей пирилия в разнообразных прикладных областях. С помощью различных инструментов органической химии ведется поиск методов синтеза новых соединений этого ряда, которые находят применение в химии полимеров, в материаловедении и электронике, в производстве лекарственных препаратов, а также красителей и пигментов. Помимо самостоятельного использования солей пирилия в технических сферах, они являются доступным, дешевым и универсальным материалом для синтеза других гетероциклов, например, производных пиридина и солей пиридиния.

Цель работы – разработка препаративных методов синтеза бициклических гетероциклов на основе моноциклических солей пирилия. Для осуществления подобных превращений необходимо получить соли пирилия, содержащие функциональные группировки, способные образовывать гетероциклическое кольцо, конденсированное с исходным пирилиевым циклом. В качестве таких функциональных групп выбраны алкильная группа в положении 4 и ацильная в положении 3 пирилиевого цикла (схема 2).

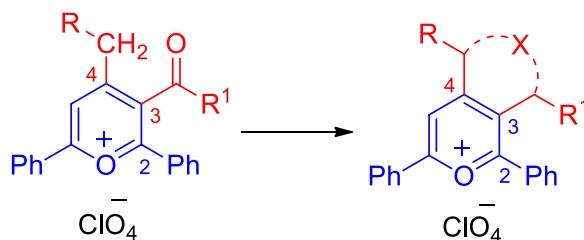


Схема 2

В рамках поставленной цели данной работы были сформулированы следующие задачи: синтезировать ряд новых производных моноциклических пирилиевых солей – перхлоратов 4-алкил-3-ацилпирилия; получить серию представителей нового класса гетероциклических систем – катионов пирано[3,4-с]пириания; исследовать взаимодействие системы катиона

пирано[3,4-с]пирания с азот- и углеродсодержащими нуклеофилами, а также изучить её взаимодействие с сильными кислотами Брэнстеда и Льюиса.

Научная новизна. Разработан трёхстадийный метод синтеза солей 3-ацилпирилия, заключающийся в получении 4*H*-пиранов, их ацилировании и окислении промежуточных 3-ацил-4*H*-пиранов. Обнаружена перегруппировка солей 3-формилпирилия под действием триэтилортоформиата. В результате разработан метод синтеза новой гетероциклической системы – катиона пирано[3,4-с]пирания. Методом ЯМР зафиксирована суперэлектрофильная гетероциклическая система – дикатион пирано[3,4-с]пирандия. Исследование свойств перхлоратов пирано[3,4-с]пирания позволило разработать новые методы синтеза 2,7-нафтиридинов, солей пирано[3,4-с]пиридиния, изохроменов и солей изохромена.

Теоретическая и практическая значимость работы. Показана способность 4*H*-пиранов вступать в реакции ацилирования по положению 3 в условиях реакции Вильсмайера, что открыло путь к синтезу солей 3-ацилпирилия. На их примере продемонстрировано повышение реакционной способности функциональных групп, вводимых в пирилиевый цикл. Это позволило осуществить циклизацию 3-формилпирилиевых солей под действием триэтилортоформиата; при этом они претерпевают перегруппировку углеродного скелета, в результате которой атомы шестичленного цикла исходного вещества используются для построения обоих колец бициклической системы катиона пирано[3,4-с]пирания. Таким образом, впервые осуществлена рециклизация одного пирилиевого катиона в другой. Показана принципиальная возможность существования дикатиона пирано[3,4-с]пирандия в концентрированной серной кислоте. Найдено, что перхлораты пирано[3,4-с]пирания способны к реакциям рециклизации как одного, так и двух пирановых колец.

Производные пирано[3,4-с]пиридиновых солей, а именно хлориды **23a'** и **23b'**, проявили антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий *Bacillus subtilis*. Обнаружена антибиотическая активность производного пирано[3,4-с]пиридина **23a'** – в отношении штаммов возбудителя туляремии *Francisella tularensis* разной степени вирулентности. В дальнейшем соединения могут быть использованы для создания новых противомикробных препаратов.

Методология и методы исследования. Для установления строения продуктов реакций были использованы: одномерная ЯМР-спектроскопия на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{15}N , двумерная гомо- и гетероядерная ЯМР-спектроскопия (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$, $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$, $\{^1\text{H}, ^{15}\text{N}\}$, рентгеноструктурный анализ. Индивидуальность веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии на пластинках с Al_2O_3 и силикагелем. Состав веществ определялся с помощью элементного анализа.

Положения, выносимые на защиту

- Разработка метода синтеза перхлоратов 4-алкил-3-ацилпирилия, пирано[3,4-с]пирания и пирано[3,4-с]пиридиния, 2,7-нафтиридинов и изохроменов;
- регистрация и доказательство строения дикатиона пирано[3,4-с]пирандия в ампуле спектрометра ЯМР;
- синтез 1,1'-оксибис(5-метил-3,8-дифенил-1*H*-пирано[3,4-с]пиран-7-диия) бис[гексахлорантимоната⁽¹⁻⁾];
- установление строения полученных соединений методами ЯМР и РСА;
- квантово-химические данные о стабильности интермедиатов и конечных продуктов исследуемых реакций.

Апробация. Основные результаты работы представлены на конференциях: XIII ежегодной молодежной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Исследования и разработки передовых научных направлений», Ростов-на-Дону, 2017; XIV ежегодной молодежной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Достижения и перспективы молодых ученых в интересах развития Юга России», Ростов-на-Дону, 12-26 апреля, 2018; международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2018», Москва, 9-13 апреля, 2018; III региональной студенческой научно-практической конференции Южного федерального округа «Химия: достижения и перспективы», Ростов-на-Дону, 13-14 апреля, 2018; научно-практической конференции «Актуальные вопросы изучения особо опасных и природно-очаговых болезней», Новосибирск, 2019; XV ежегодной научной конференции молодых ученых «Вклад молодых ученых южного макрорегиона в реализацию стратегии развития Российской федерации: цели, задачи, результаты», Ростов-на-Дону, 15-26 апреля, 2019.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, регистрируемых в базах данных «Scopus» и «Web of science» и 6 тезисов докладов.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения. Материал изложен на 148 страницах. Список литературы содержит 125 ссылок.

Работа выполнена при финансовой поддержке внутреннего гранта Южного Федерального Университета ВнГр-07/2017-11, а также при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № 0852-2020-0019.

Основное содержание работы

1. Синтез перхлоратов пирано[3,4-с]пиран-7-ия

1.1 Синтез перхлоратов 4-алкил-3-ацилпирилия

Подход, используемый для решения поставленных в этой работе задач, заключается в исследовании нуклеофильных свойств 4*H*-пиранов – нестабильных соединений, которые ранее чаще всего рассматривались в качестве промежуточных веществ в синтезе солей пирилия. Однако если реакция окисления 4*H*-пиранов в катион хорошо изучена и служит методом синтеза солей пирилия, то электрофильное замещение с образованием нового 4*H*-пирана практически не исследовано. Изначально был получен ряд 4*H*-пиранов **2a-c** в реакции перхлората 2,6-дифенилпирилия **1** с алкилмагнийгалогенидами (схема 3).

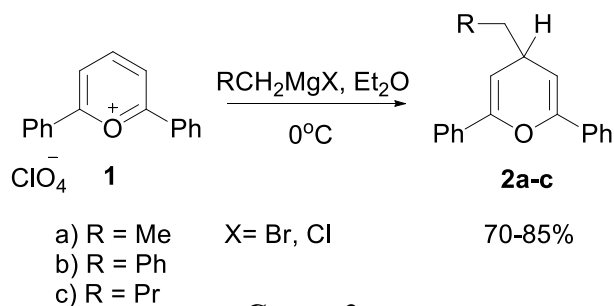


Схема 3

Затем проводилось ацилирование по Вильсмайеру 4*H*-пиранов **2a-c**, что приводит к образованию 4-алкил-3-формилпиранов **4a-c** и 4-алкил-3-бензоилпирана **4d** при использовании диметилбензамида в качестве реагента для ацилирования (схема 4).

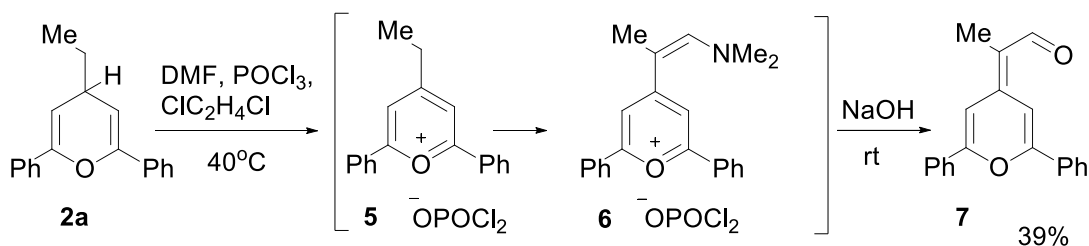
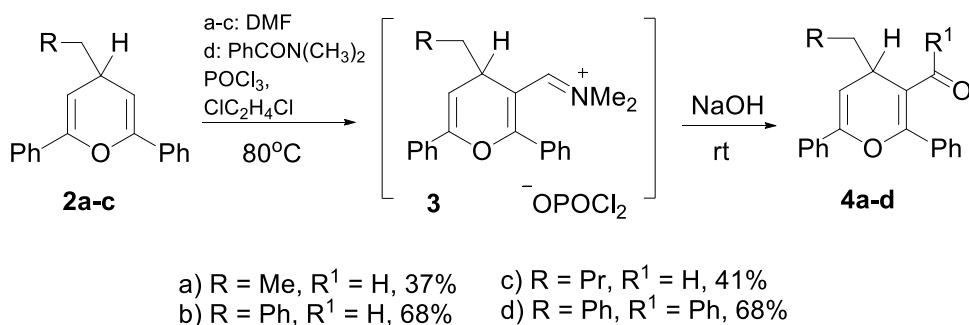


Схема 4

В случае 4-этил-2,6-дифенил-4*H*-пирана **2a**, где R = CH₃, в результате данной реакции наблюдается образование двух продуктов в соотношении практически 1:1: ожидаемого 4-этил-3-формилпирана **4a** и альдегида **7** (схема 4). Продукты реакции были разделены с помощью колоночной хроматографии, сорбент – окись алюминия.

Очевидно, что происходят два параллельных процесса: электрофильная атака в положение 3 4*H*-пирана с образованием промежуточного соединения **3** и окисление пирана с образованием соли **5**. Этилзамещенная соль **5** реагирует с ДМФА с образованием промежуточного продукта конденсации **6**. Образование подобных продуктов из алкилзамещенных солей пирилия ранее уже было исследовано. Обработка реакционной смеси водным раствором NaOH приводит к альдегидам **4a** и **7**.

Было выяснено, что при использовании трехкратного и большего избытка реагента Вильсмайера, а также при увеличении времени кипячения реакционной смеси, наблюдается образование продукта диформилирования (схема 5). В результате был выделен 3,5-диформилпиран **8**.

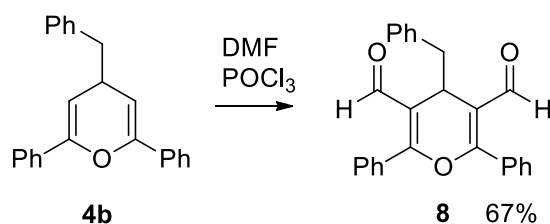
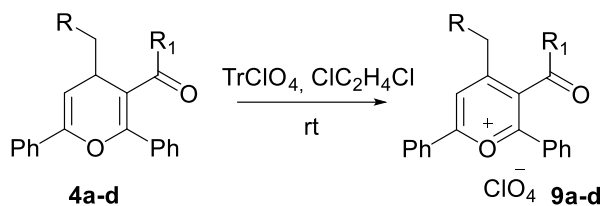


Схема 5

Затем 4-алкил-3-ацилпираны **4a-d** под действием тритилперхлората окисляются до целевых перхлоратов 3-ацилпирилия **9a-d** (схема 6).



a) R = Me, R₁ = H, 70%; b) R = Ph, R₁ = H, 77%
 c) R = Pr, R₁ = H, 51%; d) R = Ph, R₁ = Ph, 62%

Схема 6

1.2 Реакция 4-алкил-3-формилпирилиевых солей с триэтилортоформиатом

Для осуществления внутримолекулярной циклизации с участием алкильной и формильной групп была проведена реакция соответствующих 4-алкил-3-формилпирилиевых солей **9a-c** с триэтилортоформиатом. В результате выделены перхлораты пирано[3,4-с]пиран-7-ия **10a-c** (схема 7).

Изначально продуктам данной реакции была ошибочно присвоена общая

структура **11**. Предполагалось, что имеет место только взаимодействие функциональных групп с образованием пиранового цикла, конденсированного с катионом пирилия (схема 7).

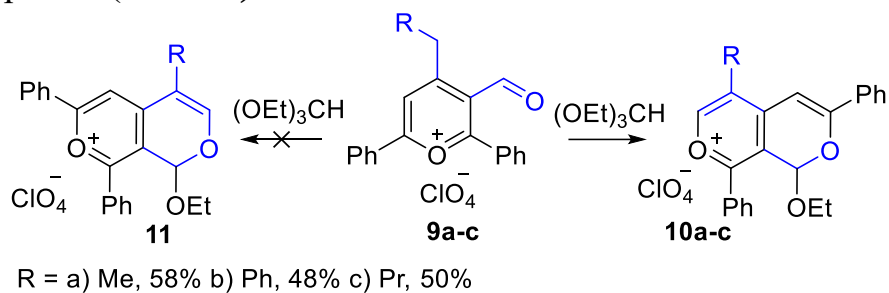


Схема 7

Однако данные рентгеноструктурного анализа (рис.1) показали, что ожидаемые продукты **11** не образуются. В результате реакции исходные фенильные группировки находятся в разных пирановых циклах, а продуктами являются структуры **10a-c**. Таким образом, впервые обнаружена рециклизация одного пирилиевого катиона в другой, сопровождающаяся скелетной перегруппировкой.

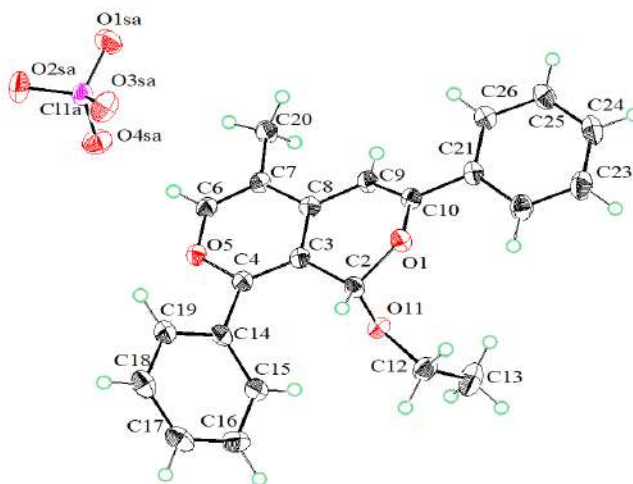


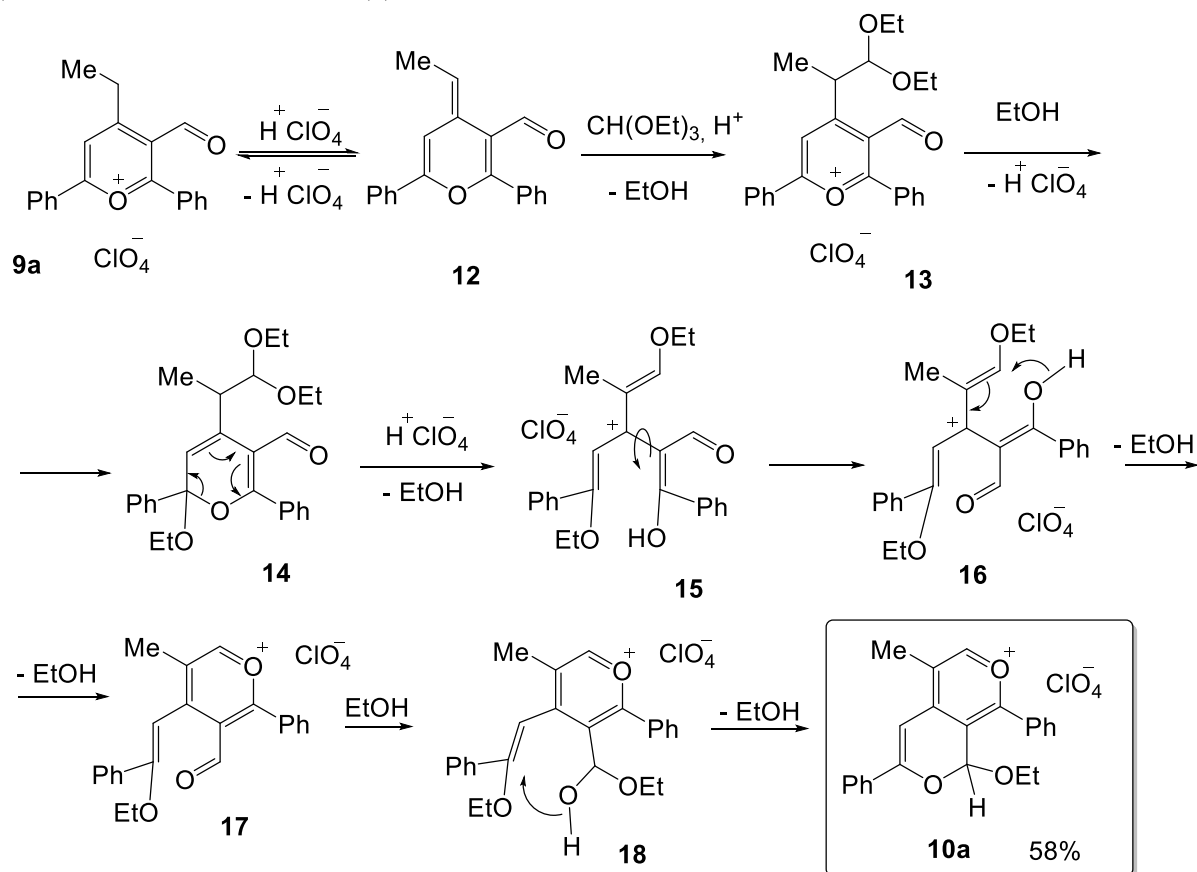
Рис. 1 Молекулярная структура перхлората **10a**

В диссертационном исследовании это превращение подробно изучено на примере перхлората 2,6-дифенил-3-формил-4-этилпирилия **9a**. Приведена схема возможного механизма реакции (схема 8), проведены DFT расчеты наиболее важных стационарных точек на поверхности потенциальной энергии (ППЭ).

Первоначально происходит депротонирование исходной соли 3-формилпирилия **9a** до этилиденпирана **12**. Присоединение по двойной связи соединения **12** катиона диэтоксикарбения приводит к образованию интермедиата **13** и высвобождению молекулы этанола, выступающей в дальнейшем как нуклеофил. Соль **13** дает продукт присоединения **14**, а последующее раскрытие кольца, отщепление этанола и протонирование дает катион **15**, стабилизированный тремя винильными группами. Очевидно, что образование раскрытой структуры **15** и вращение фрагмента молекулы вокруг C – C связи является ключевым этапом в образовании конечного продукта реакции **10a**. После этой стадии происходит закрытие обоих циклов через

промежуточные соединения **16**, **17**, и **18** и образование конечного продукта реакции – перхлората пирано[3,4-с]пиран-7-ия **10a** (схема 8).

В случае использования в качестве исходного соединения для данной реакции не 3-формил, а 3-бензоил производного **9d**, выделить соответствующую соль пирано[3,4-с]пиран-7-ия не удалось. Вероятно, реакция не идет из-за стерических затруднений, создаваемых фенильной группой во время стадии образования интермедиата типа **13**. При этом исходная соль **9d** выделена в неизменном виде.



2. Исследование свойств катионов пирано[3,4-с]пиран-7-ия

2.1 Синтез дикатиона пирано[3,4-с]пирандии

Взаимодействие вещества **10a** с кислотой *a priori* должно привести к протонированию этокси-группы и образованию дикатиона пирано[3,4-с]пирандии **19a**, однако возможность его существования дискуссионна, поскольку наличие двух конденсированных пирилиевых катионов в одной молекуле должно резко уменьшать её стабильность и повышать реакционную способность. Обработка соединения **10a** хлорной кислотой в смеси с ангидридом алифатической кислоты (уксусной или пропионовой) приводит к выделению гидрокси-пирано[3,4-с]пиран-7-иевой соли **20** (рис. 2) (схема 9).

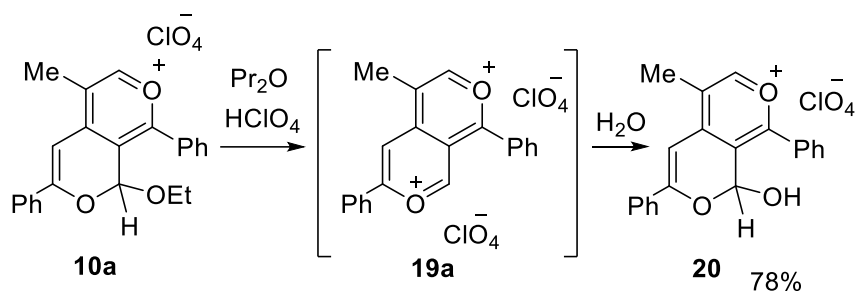
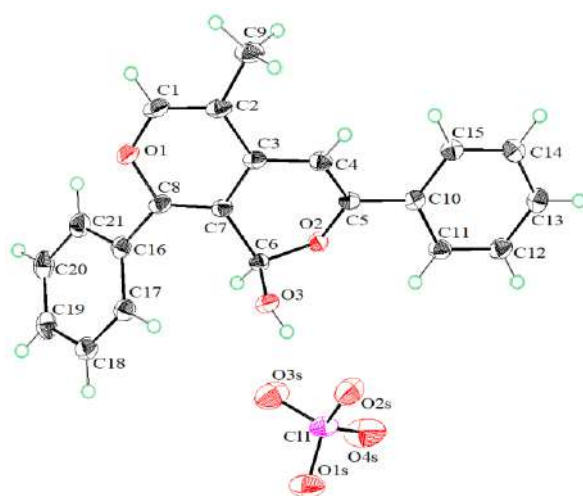


Схема 9

Очевидно, что образование перхлората **20** происходит через формирование дикатиона **19a**, однако он оказывается настолько электрофильным, что присоединяет молекулу воды из внешней среды при попытке выделения.

Рис.2 Молекулярная структура перхлората **20**

При растворении соединения **20** в дейтеросерной кислоте (схема 10) образуется раствор тёмно-красного цвета, спектры ЯМР которого показывают наличие дикатиона **19b** (рис. 3).

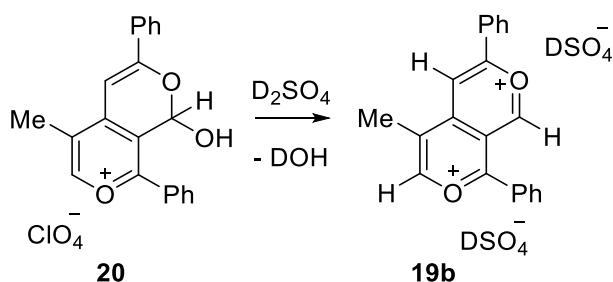


Схема 10

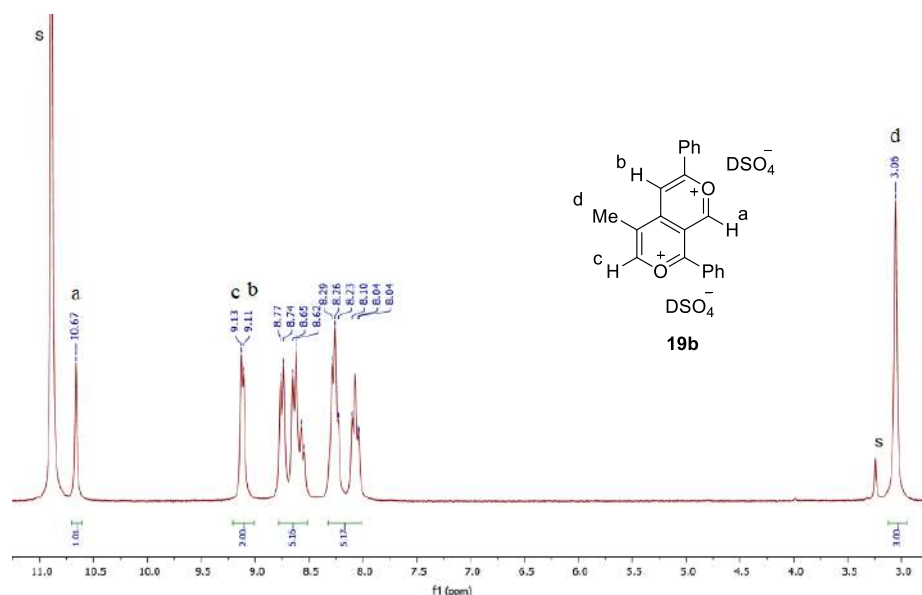


Рис.3 ^1H ЯМР спектр структуры **19b**

При обработке раствора перхлората пирано[3,4-*c*]пирани-7-ия **10a** в абсолютном дихлорэтано пятихлористой сурьмой были выделены темно-желтые кристаллы. Их рентгеноструктурный анализ показал, что продукт реакции имеет структуру **21** в виде сольвата с 1 моль дихлорэтана (рис. 4a,b). При рассмотрении рисунка 4b следует учесть, что в его центре совмещены две молекулы дихлорэтана: $\text{Cl}(8\text{B})-\text{C}(22\text{B})-\text{C}(22\text{A})-\text{Cl}(7\text{A})$ и $\text{Cl}(8\text{A})-\text{C}(22\text{A})-\text{C}(22\text{B})-\text{Cl}(7\text{B})$. Все их атомы имеют заселенность 1/2, при этом заселенности атомов углерода складываются, и их суммарная заселенность равна 1. В кристалле двугранный угол между плоскостями Cl-C-C в независимой молекуле дихлорэтана при рассмотрении в проекции Ньюмена вдоль связи C-C близок к прямому (90.6°).

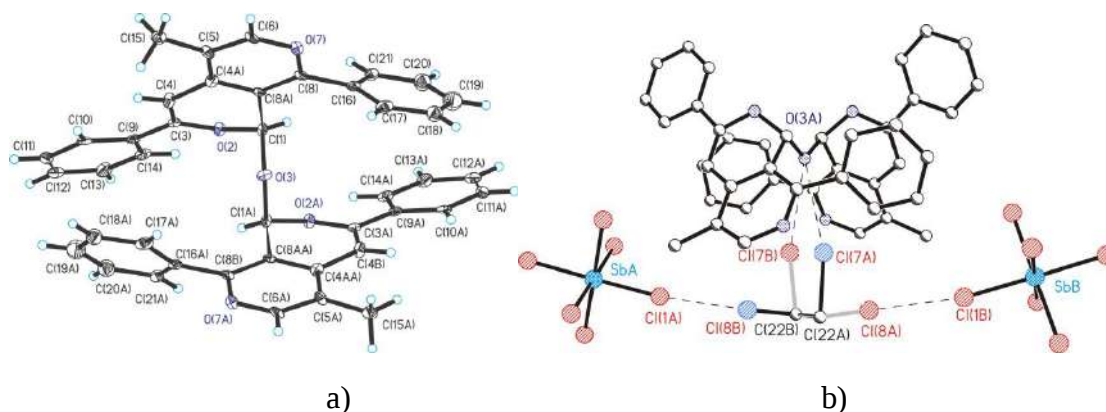


Рис. 4 а) Взаимное расположение двух частей двухзарядной молекулы **21**; б) Взаимная ориентация анионов, SbCl_6^- и молекул дихлорэтана в соединении **21**

Очевидно, в этом случае, как и в реакции с хлорной кислотой, первоначально образуется дикатион **19c**, затем его гидрокси-производное **20'**, которое реагирует с имеющимся в растворе дикатионом пирано[3,4-*c*]пиранидия **19c** с образованием стабильного дигексахлорантимоната **21** (схема 11).

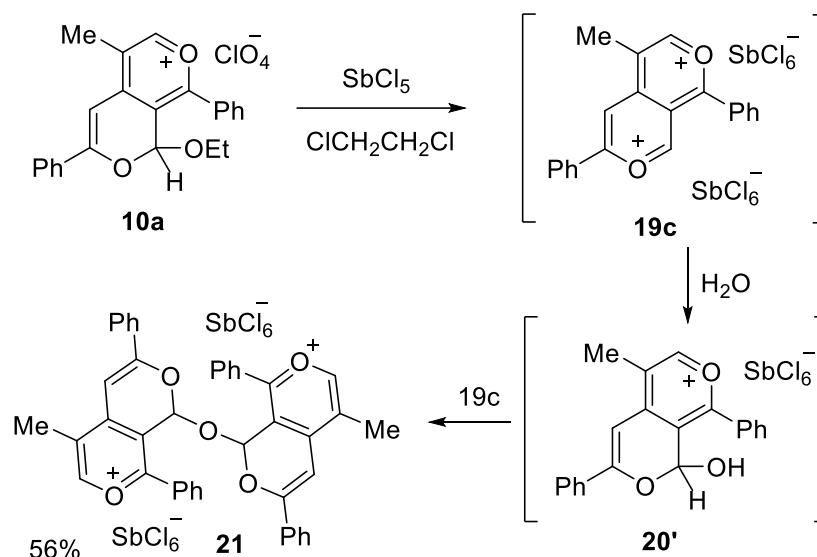


Схема 11

Исходя из расчёта индекса глобальной электрофильности, дикатион **19d** с $\omega = 4.64$ (схема 12) можно отнести к суперэлектрофильным системам, поскольку некоторые из нитрофуроксанов с $\omega = 4.5 \div 4.8$ являются суперэлектрофилами.

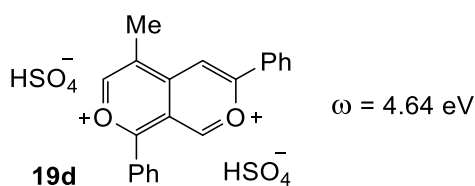


Схема 12

2.2 Реакции катионов пирано[3,4-с]пиран-7-ия с азотсодержащими нуклеофилами

В реакции перхлоратов пирано[3,4-с]пиран-7-ия **10a-c** с избытком ацетата аммония оба пирановых цикла подвергаются рециклизации с образованием 2,7-нафтиридинов **22a-c** без скелетной перегруппировки (схема 13).

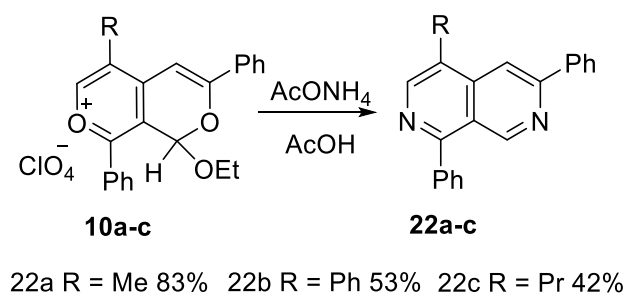
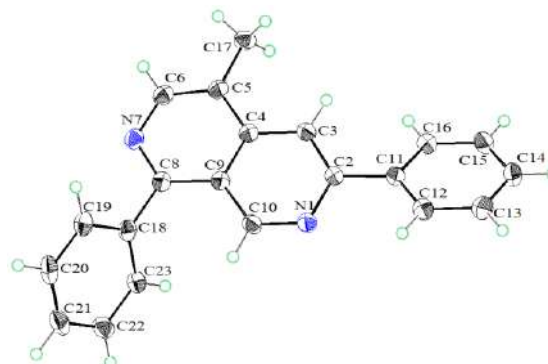


Схема 13

Рис.5 Молекулярная структура 2,7-нафтиридина **22a**

Данные РСА (рис. 5) подтверждают образование структуры **22a**, что еще раз указывает на термодинамическую стабильность структур с фенильными заместителями в разных кольцах, аналогичных соединениям **10a** и **20**.

Соли 1*H*-пирано[3,4-с]пиран-7-ия **10a-c** имеют в своей структуре два неравноценных по реакционной способности кольца. Это дает возможность поочередных манипуляций с разными циклами для получения различных бициклических систем. В отличие от аммиака, амины взаимодействуют с солями **10a-c** по-другому: происходит рециклизация лишь пирилиевого кольца, а цикл пирана остается незатронутым. Состав продуктов этой реакции зависит от типа нуклеофила. Алифатические амины образуют только продукты рециклизации **23a-j** (схема 14). Замещение этокси-группы не наблюдается даже при использовании двукратного или трехкратного избытка амина.

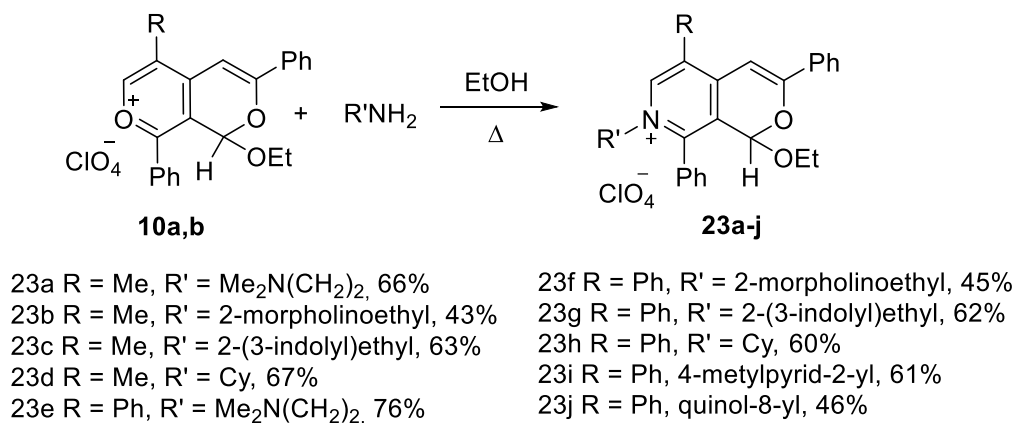


Схема 14

Ароматические амины дают продукты реакции **24a-d** (схема 15) с 2 моль нуклеофила. Один моль амина используется для рециклизации, второй – для замещения этокси-группы.

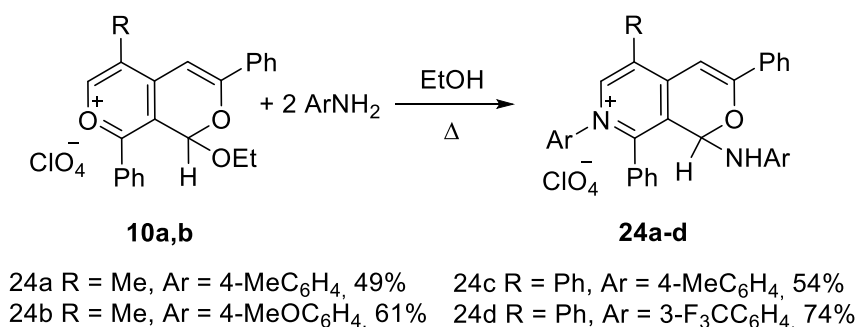


Схема 15

Различие между результатами реакций с алифатическими и с ароматическими аминами может быть объяснено следующим образом (схема 16). Первоначально реакция с обоими типами аминов идет по заряженному кольцу и сопровождается рециклизацией с образованием продуктов **23**. Очевидно, что

замещение этокси-группы будет происходить по механизму S_{N1} через образование дикатиона **25**. Лёгкость образования и реакционная способность этого дикатиона определяется электронным влиянием заместителя при атоме азота соединений **23**.

Интермедиат **25** будет легче образовываться в случае ароматических аминов из-за большей делокализации положительного заряда. Электронная плотность на атоме С-1 катиона **25** будет больше в случае использования алифатических аминов **25** ($R^1 = \text{Alk}$) по сравнению с дикатионом **25** ($R^1 = \text{Ar}$) из-за электронодонорного влияния алкильных заместителей при атоме азота. Следовательно, катион **25** в случае ароматических аминов будет легче образовываться и иметь большую реакционную способность. Этим объясняется смещение равновесия в сторону катиона **25** в случае ароматических аминов и выделение продуктов реакции **24a-d**, соответствующих замещению этокси-группы ещё одним молекулой амина. Присутствие электронодонорных алкильных групп у атома азота в соединениях **23** делает их более стабильными и предотвращает ионизацию связи С-ОEt. Присоединение второго молекулы амина будет контролироваться лёгкостью генерирования катиона **25**.

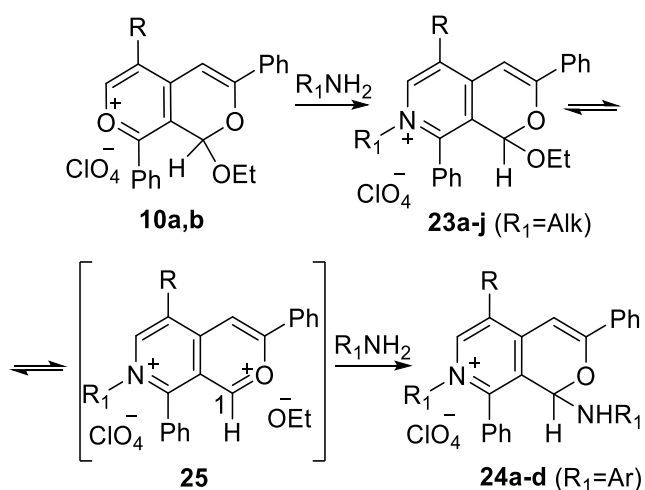


Схема 16

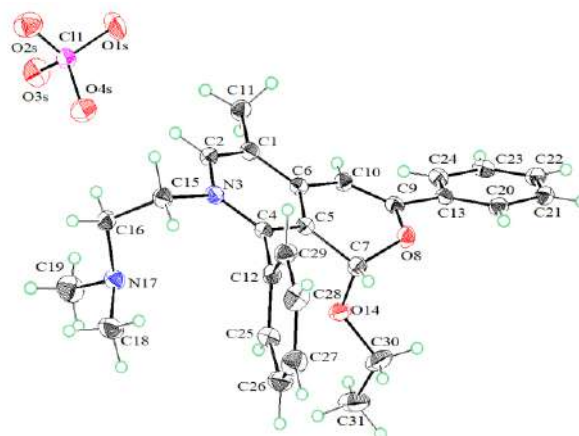


Рис. 6 Молекулярная структура соединения **23a**

Также было выяснено, что при кипячении солей пирано[3,4-с]пиридиния **23i,j** в спиртовом растворе щелочи происходит замена этокси-группы на ОН-группу с образованием гидрокси-производных **26a,b** (схема 17).

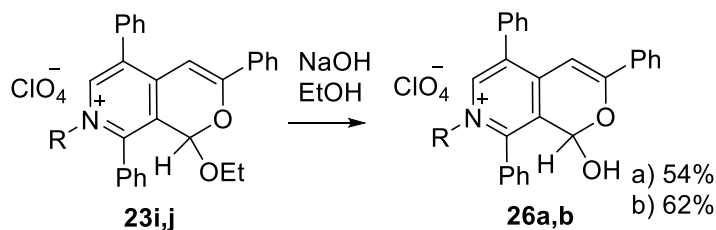
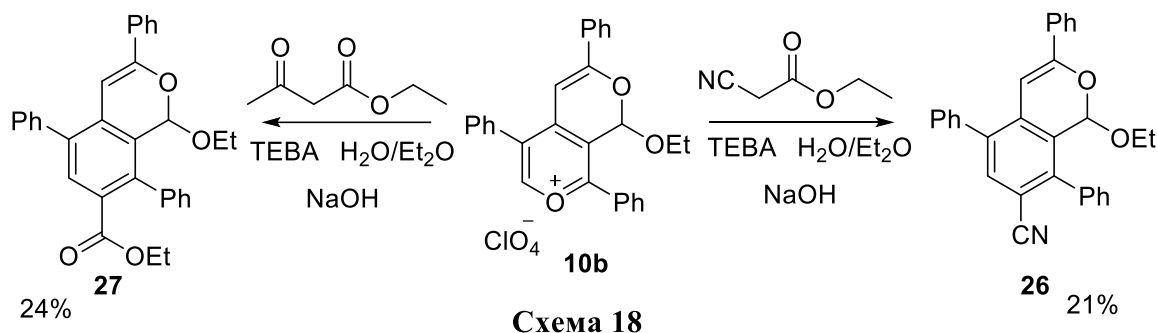


Схема 17

2.3 Реакции перхлората пирано[3,4-с]пиран-7-ия с С-нуклеофилами

Известно, что взаимодействие моноциклических солей пирилия с метиленактивными соединениями приводит к замене циклического атома кислорода на углерод с образованием различных карбоциклических производных. Было выяснено, что взаимодействие солей пирано[3,4-с]пиран-7-ия **10b** с ацето- и цианоуксусным эфирами в условиях межфазного катализа (МФК) идёт аналогично, при этом образуются соответствующие изохромены **26** и **27** (схема 18).



Реакции проводились при перемешивании в течение 5-6 часов эфирной суспензии соли пирано[3,4-с]пиран-7-ия **10b** с метиленактивным соединением, 30% раствором NaOH и катализатором – триэтилбензиламмоний хлоридом. Строение продукта реакции **27** доказано методом РСА (рис. 7).

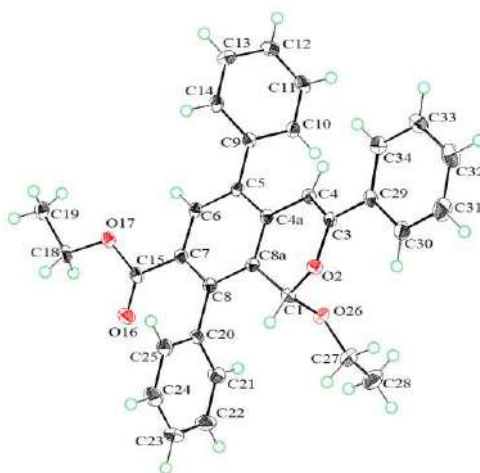


Рис. 7 Структура соединения **27**

Однако в отличие от перхлората пирано[3,4-с]пиран-7-ия с фенильным заместителем **10b**, в случае наличия в положении 5 исходной соли **10a** метильной группы, выделить изохромен **28** не удалось. При последующей обработке реакционной смеси 70% хлорной кислотой в пропионовом ангидриде наблюдается образование перхлората изохромения **29** (схема 19).

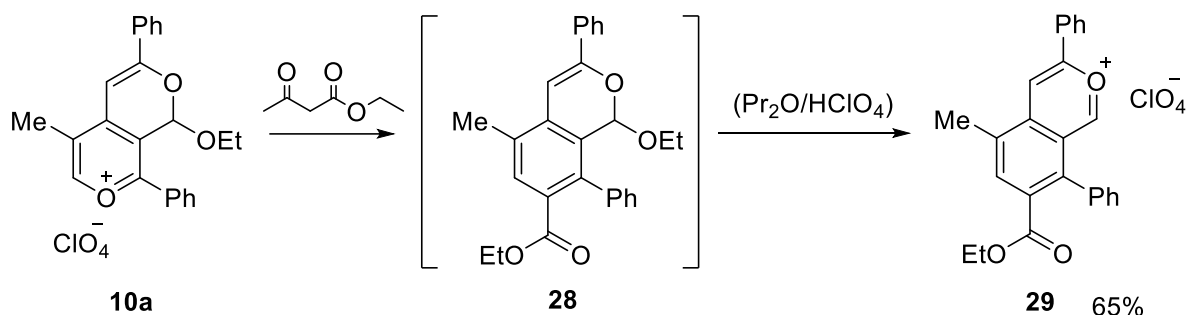


Схема 19

В реакциях солей пирано[3,4-*c*]пирания с метиленактивными соединениями в условиях межфазного катализа конечные выходы продуктов оказались весьма низкими, а в случае с малондинитрилом выделить соответствующий изохромен и вовсе не удалось. Поэтому было принято решение продолжить поиски метода, позволяющего увеличить выходы конечных продуктов. Так, были осуществлены реакции рециклизации с заменой циклического кислорода на углерод по методу, описанному Дж. В. Бойдом и С. Р. Дандо в 1972 году [G. V. Boyd, S. R. Dando // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 – 1972. – 1142–1144]. Метод заключается в использовании в качестве источника метиленактивных соединений перхлоратов 5-оксо-2-арил-4,5-дигидрооксазол-3-ина **31a,b**, получаемых циклизацией замещенных *N*-бензоилглицинов **30a,b** при обработке их смесью пропионового ангидрида и 70% HClO_4 (схема 20).

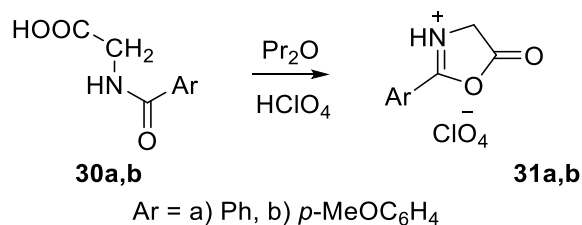


Схема 20

Соли **31a,b** вводят в реакцию с перхлоратом пирано[3,4-*c*]пирания **10a** в присутствии двукратного избытка триэтиламина, который превращает соль **31a,b** в азлактон и способствует его депротонированию с образованием аниона **33a,b**. После кипячения реакционной смеси, удаления растворителя и обработки остатка спиртовым раствором NaOH были выделены соединения **32a,b** (схема 21).

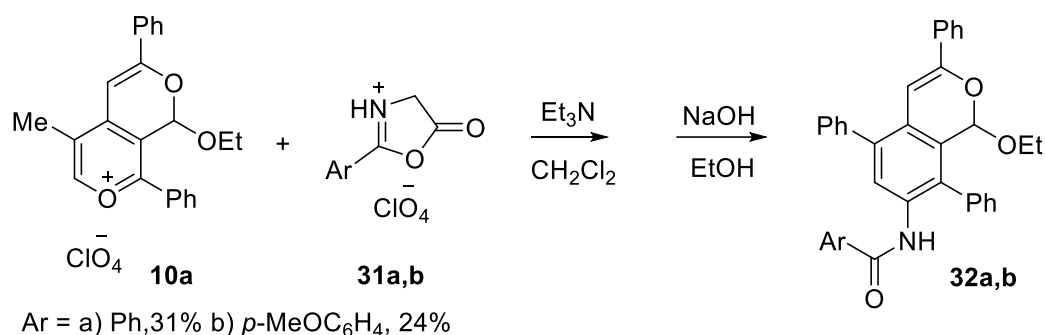


Схема 21

Предположительный механизм реакции образования соединений **32a,b** представлен на схеме 22.

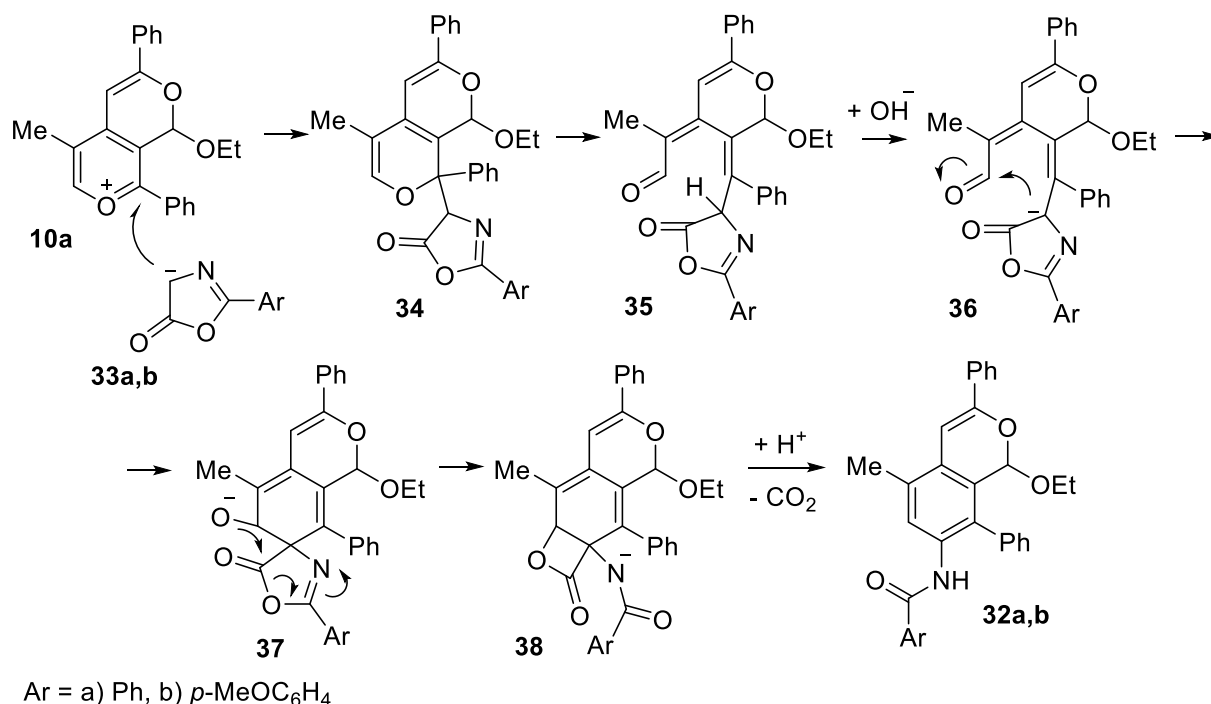


Схема 22

2.4 Биологическая активность синтезированных соединений

Были проведены биологические испытания¹ синтезированных 2,7-нафтиридинов и солей пирано[3,4-*c*]пиридиния. Следует отметить, что последние являются гибридными структурами, содержащими в молекуле два фармакофора – гетероциклический каркас и четвертичный пиридиновый катион. Для проведения биологических испытаний перхлорат-анион соединений **23** был заменён на фармакологически приемлемый хлорид. Для этого перхлораты **23** сначала обрабатывались водным раствором ацетата натрия, а затем раствором сухого хлористого водорода в изопропиловом спирте. Соединения **23a'** и **23b'** проявили антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий *Bacillus subtilis* (схема 23).

¹ Биологические испытания антибактериальной активности проведены в Ростовском противочумном институте.

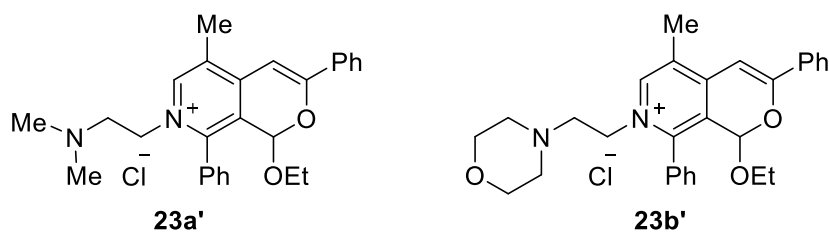


Схема 23

Кроме этого, было проведено исследование соединения **23a'** в отношении возбудителя туляремии. Испытание проводили диско-диффузионным методом, в котором использовали 5 природных вирулентных штаммов *Francisella tularensis* трех основных подвидов.

Максимальный ингибирующий эффект в отношении *Bacillus subtilis* отмечен для производного **23b'**, содержащего морфолиновый фрагмент. В испытаниях с туляремийной инфекцией производное пирано[3,4-с]пиридина **23a'** вызывает четко регистрируемую задержку роста *Francisella tularensis* (МПК (минимальная предельная концентрация) – 32 мкг/мл).

Выводы:

1. 4*H*-Пираны в реакциях с электрофильными агентами способны не только окисляться до соответствующих солей пирилия, но и давать продукты замещения по положению 3 пиранового цикла. Реакцией Вильсмайера из 4*H*-пиранов синтезированы 3-ацил-4*H*-пираны; окисление последних приводит к солям 3-ацилпирилия.
2. Обнаружена рециклизация 4-алких-3-формилпирилиевых солей при взаимодействии с триэтилортоформиатом, приводящая к образованию представителей новой гетероциклической системы - катиона пирано[3,4-*c*]пиран-7-ия. Процесс включает в себя скелетную перегруппировку 3-формилпирилиевого катиона, в результате которой атомы шестичленного цикла исходного вещества используются для построения обоих колец новой бициклической соли.
3. При обработке перхлората пирано[3,4-*c*]пиран-7-ия серной кислотой наблюдается образование неизвестной ранее суперэлектрофильной системы – дикатиона пирано[3,4-*c*]пирандия.
4. В результате попытки выделения дикатиона пирано[3,4-*c*]пирандия действием 70% хлорной кислоты в пропионовом ангидриде образуется продукт замещения этокси-группы в исходном катионе пирано[3,4-*c*]пиран-7-ия на ОН-группу. В случае использования SbCl_5 образуется димерная солевая структура, состоящая из двух катионных фрагментов пирано[3,4-*c*]пиран-7-ия, связанных между собой кислородным мостиком.
5. В реакциях перхлоратов пирано[3,4-*c*]пиран-7-ия с аммиаком и аминами образуются 2,7-нафтиридины и соли пирано[3,4-*c*]пиридиния соответственно. В случае использования алифатических первичных аминов наблюдается образование пирано[3,4-*c*]пиридиниевых солей, продуктов замены циклического атома кислорода на остаток амина, а в случае ароматических первичных аминов – пирано[3,4-*c*]пиридиниевых солей с дополнительным замещением этокси-группы на второй остаток амина.
6. В реакциях перхлоратов пирано[3,4-*c*]пиран-7-ия с *C*-нуклеофилами образуются изохромены, которые при обработке смесью 70% хлорной кислоты с ангидридом алифатической карбоновой кислоты окисляются до соответствующих солей изохромена.
7. Производные пирано[3,4-*c*]пиридиниевых солей проявили антимикробную активность и в дальнейшем могут быть использованы для создания новых противомикробных препаратов.

Работы, опубликованные автором по теме диссертации

1. Suzdalev K. F. Unexpected pyrylium to pyrylium domino transformation. Synthesis of pyrano[3,4-*c*]pyran-7-ium cation and its recyclization to 2,7-naphthyridine derivative / K.F. Suzdalev, **A.V. Krachkovskaya**, M. E. Kletskii, O. N. Burov, A. V. Tatarov, S. V. Kurbatov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2017. – № 53. – P. 156–160.
2. Suzdalev K. F. Reactions of 1*H*-pyrano[3,4-*c*]pyran-7-ium perchlorates with ammonium acetate and amines: synthesis of 2,7-naphthyridines and pyrano[3,4-*c*]pyridinium salts / K. F. Suzdalev, **A. V. Krachkovskaya**, G. S. Borodkin, P. A. Galenko-Yaroshevsky, A. V. Tikhonov, S. V. Kurbatov // Mendeleev Communications. – 2019. – № 29. – P. 432–434.
3. Suzdalev K. F. Pyrano[3,4-*c*]pyrandium dication / K.F. Suzdalev, **A.V. Krachkovskaya**, V. V. Tkachev, S. V. Kurbatov, S. M. Aldoshin // Mendeleev Communications. – 2020. – № 30. – P. 325–327.
4. **Крачковская А.В.** Соли 4-алкил-3-формилпирилия – новые реагенты для построения бициклических гетероциклов // XIII ежегодная молодежная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Исследования и разработки передовых научных направлений», г. Ростов-на-Дону – 2017. – С. 65.
5. **Крачковская А.В.** Реакции катиона пирано[3,4-*c*]пирилия с азотсодержащими нуклеофилами // XIV ежегодная молодежная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Достижения и перспективы молодых ученых в интересах развития Юга России», г. Ростов-на-Дону – 2018. – С. 57.
6. **Крачковская А.В.** Синтез и исследование бициклических производных 4-алкил-3-формил пирилиевых солей // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2018», г. Москва – 2018. – С. 613.
7. **Крачковская А.В.** Синтез и исследование бициклических производных 4-алкил-3-формил пирилиевых солей // III региональная студенческая научно-практическая конференция Южного федерального округа «Химия: достижения и перспективы», г. Ростов-на-Дону – 2018. – С. 112–113.
8. Павлович Н.В. Антибактериальная активность экспериментального препарата KR-30 в отношении вирулентных и авирулентных штаммов возбудителя туляремии / Н.В. Павлович, С. В. Курбатов, М.В. Цимбалиста, Н.В. Аронова, **А.В. Крачковская**, К.Ф. Суздаев // научно-практическая конференция «Актуальные вопросы изучения особо опасных и природно-очаговых болезней», г. Новосибирск – 2019. – С. 365–369.
9. Чекунов А.А. Реакции перхлоратов пирано[3,4-*c*]пирилия с метиленактивными соединениями / А.А. Чекунов, **А.В. Крачковская** // XV Ежегодная научная конференция молодых ученых, г. Ростов-на-Дону – 2019. – С. 83.