

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК БЕЛАРУСИ
Государственное научное учреждение
«Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

УДК 547.514:547.814:547.539:547.779:547.914.4:547.412:547.594

ПИВЕНЬ
ЮРИЙ АНДРЕЕВИЧ

**СИНТЕЗ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-
АЦИЛЦИКЛОАЛКАН-1,3-ДИОНОВ И РОДСТВЕННЫХ ПОЛИКЕТИДОВ**

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Минск, 2015

Научная работа выполнена в Институте биоорганической химии НАН Беларуси.

Научный руководитель: Лахвич Федор Адамович,
доктор химических наук, академик НАН
Беларуси, профессор, заведующий отделом химии
низкомолекулярных биорегуляторов Института
биоорганической химии
НАН Беларуси.

Официальные оппоненты: Литвиновская Раиса Павловна,
доктор химических наук, доцент,
главный научный сотрудник лаборатории
химии стероидов Института
биоорганической химии НАН Беларуси.

Ольховик Вячеслав Константинович,
кандидат химических наук, заведующий
лабораторией органических красителей и
люминофоров Института химии
новых материалов НАН Беларуси.

Оппонирующая организация: Институт физико-органической химии НАН
Беларуси.

Защита состоится «18» июня 2015 г. в «10.00» часов на заседании Совета по
защите диссертаций Д 01.21.01 в Институте биоорганической химии НАН
Беларуси по адресу: 220141, г. Минск, ул. акад. В.Ф. Купревича, 5/2 в зале
заседаний Ученого Совета, e-mail: babitskaya@iboch.bas-net.by, тел. (017)267-85-
53.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке в Центральной научной
библиотеке им. Я. Коласа НАН Беларуси.

Автореферат разослан «14» мая 2015 г.

Ученый секретарь Совета
по защите диссертаций Д 01.21.01
кандидат химических наук



Бабицкая С.В.

ВВЕДЕНИЕ

К поликетидам относятся соединения, содержащие в своей структуре, формально или буквально, фрагменты β -кетометиленовых цепей. Данный термин используют применительно к большой группе природных соединений различной структуры с общим биосинтетическим происхождением. Обычно поликетиды синтезируются в живых организмах конденсацией простых блоков ацетил-КоА, пропионил-КоА или малонил-КоА с помощью поликетидсинтаз.

Важное место в ряду поликетидов занимают широко распространенные в природе и обладающие уникальными биологическими свойствами 2-ацилциклоалкан-1,3-дионы и их производные. Особенно широкое применение данные соединения нашли в качестве средств защиты растений.

Полифункциональность β -трикетонов делает их перспективными исходными синтетическими блоками для получения различных классов биологически активных веществ. В зависимости от строения циклической части молекулы и боковой ацильной цепи они могут использоваться в качестве универсальных синтонов в полных синтезах 8-азастероидов, простагландинов, некоторых антибиотиков, феромонов, пестицидов, субстанций лекарственных препаратов и т. д.

Селективное введение атомов фтора в органическую молекулу вызывает существенные изменения в ее физико-химических и биологических свойствах, поэтому данный метод является широко распространенной практикой для модификации биологической активности соединений различных классов. Фторсодержащие стероиды, простагландины, нуклеозиды, многие гетероциклические соединения, проявляющие противовоспалительную, антиагрегационную, противоопухолевую, противовирусную и другие виды биологической активности нашли широкое применение в качестве медицинских препаратов. В списке современных эффективных средств защиты растений также имеется ряд препаратов, содержащих в структуре действующего вещества атомы фтора, в том числе на основе производных циклических β -трикетонов.

В Институте биоорганической химии проводятся систематические исследования по разработке методов синтеза β -трикетонов различных структур и биологически активных производных на их основе. Разработанные учеными Института универсальные методы получения 2-ацилциклоалкан-1,3-дионов и их избирательных трансформаций сделали данные соединения легкодоступными, что дало возможность использовать их в полных синтезах различных полициклов ряда стероидов и родственных соединений, а также аналогов простагландинов. Кроме того, данные исследования стали научной основой для создания в Институте отечественных аналогов эффективных гербицидов избирательного

действия – кусагарда, набу (миодан), граспа, ряда феромонов и кайромонов насекомых (миррон, карроя).

В этой связи проведение исследований, направленных на разработку методов синтеза новых фторсодержащих 2-ацилциклоалкан-1,3-дионов и их производных, а также родственных поликетидов, представляется актуальным, обоснованным и имеющим высокую практическую значимость.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами. Диссертационная работа выполнялась в рамках ГПОФИ «Биорациональные пестициды-2, 2009–2013 гг.», задание 1.03 «Пестициды нового поколения на основе фторсодержащих производных циклических β -трикетонов» (2009–2012 гг., № госрегистрации 20093014), задание 1.18 «Пестициды нового поколения на основе производных циклических β -трикетонов и фитопростаноидов. Анализ состояния, определение тенденций и перспектив развития исследований по созданию химических средств защиты растений новых поколений» (2013 г., № госрегистрации 20131438); гранта БРФФИ № X12CO-044 «Синтетические трансформации высших терпеноидов как путь создания перспективных лекарственных препаратов» (01.04.2012–31.12.2014, № госрегистрации 20122289); грант БРФФИ № X10LAT-005 «Тетрагидроиндазолы: синтез, химические трансформации и биологическая активность» (01.05.2010–31.12.2011, № госрегистрации 20101577); БРФФИ № X08B-005 «Структура и биологическая активность флавоноидных комплексов из растений Вьетнама и их синтетических аналогов» (01.07.2008–30.06.2010, № госрегистрации 20083136).

Цель и задачи исследования. Настоящее исследование посвящено разработке эффективных методов синтеза новых биологически активных фторсодержащих производных 2-ацилциклоалкан-1,3-дионов и родственных поликетидов. Указанная цель требовала решения следующих задач:

- разработать методы синтеза новых фторсодержащих 2-ацилциклопентан-1,3-дионов и изучить их химические свойства;
- осуществить модификацию полифторалкилсодержащих индазолонов путем введения дополнительных фармакофорных групп и гетероциклических фрагментов;
- разработать методы синтеза фторсодержащих флавоноидов.

Научная новизна

1. Предложен метод синтеза и получены ранее неизвестные 2-перфторалканоилциклопентан-1,3-дионы.

2. Осуществлен синтез новых экзо- и эндо-региоизомерных фторзамещенных енаминодикетонов на основе фторсодержащих и нефторированных 2-ацилциклопентан-1,3-дионов.
3. Разработан метод синтеза и впервые получены конъюгаты 2-ацилциклопентан-1,3-дионов с пентациклическими тритерпеноидами.
4. Разработаны схемы модификации полифторалкилиндазолонов, которые позволили получить не описанные в литературе полифторалкилсодержащие 7-амино-, 7-триазолозамещенные индазолы, тетрагидроимидазо[4,5-*e*]индазолы, 4,5-дигидро-3*H*-пиразоло[4,3-*a*]феназины и 4-ациламинотетрагидроиндазолы.
5. Синтезированы новые фторсодержащие 3-гидроксифлаваноны и изофлаваноны.

Положения, выносимые на защиту:

1. Эффективный одностадийный метод синтеза ранее неизвестных 2-перфтораацилциклопентан-1,3-дионов путем ацилирования циклопентан-1,3-диона *N*-перфторацелимидазолами.
2. Получение новых фторсодержащих енаминодикетонов путем взаимодействия 2-ацилциклопентан-1,3-дионов или их енольных производных с фторсодержащими аминами.
3. Впервые осуществленный синтез конъюгатов пентациклических тритерпеноидов с 2-ацилциклопентан-1,3-дионом с использованием реакции винилового замещения.
4. Схема синтеза новых 7-амино- и 7-триазолозамещенных полифторалкилиндазолонов с использованием на ключевых стадиях реакции 7-азидоиндазолонов либо с водородом, либо с алкинами.
5. Метод синтеза новых 4,5-дигидро-3*H*-пиразоло[4,3-*a*]феназинов и тетрагидроимидазолов[4,5-*e*]индазолов с использованием в качестве ключевых соединений 6,7-дигидро-1*H*-индазол-4,5-дионов, полученных окислением полифторалкилиндазолонов диоксидом селена.
6. Получение новых фторсодержащих флавоноидов взаимодействием 4'-фтордезоксibenзоина с метансульфохлоридом либо путем трансформации соответствующих эпоксидов халконов под действием эфирата трехфтористого бора.

Личный вклад соискателя заключается в выполнении экспериментальной части работы, разработке методов синтеза, установлении структуры синтезированных соединений, анализе литературных данных. Планирование исследований, постановка задач и подготовка материалов для научных публикаций осуществлялась совместно с научным руководителем академиком, д.х.н., профессором Лахвичем Ф.А. и к.х.н. Хлебниковой Т.С. Анализ спектров

двумерной ЯМР–спектроскопии ряда соединений проводился совместно с к.х.н. Барановским А.В.

Апробация результатов диссертации. Отдельные части работы были представлены на Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 2009), XVII Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (Йошкар–Ола, 2010), I Всероссийской конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2011), XXIII Международном конгрессе по гетероциклической химии (Глазго, 2011), Международном симпозиуме «Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry» (Санкт–Петербург, 2011), XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011), VII Международной конференции «Radostim 2011» (Минск, 2011), II Всероссийской конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2012), IV Международной конференции «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск, 2012), IX Всероссийской конференции «Химия фтора» (Москва, 2012), I Российской конференции по медицинской химии (Москва, 2013).

Опубликованность результатов диссертации. Основные результаты диссертации опубликованы в 23 научных работах, среди которых 3 статьи в научных журналах Республики Беларусь, 6 статей в международных журналах, 1 статья в сборнике статей, тезисы 11 докладов международных конференций, 1 патент Латвийской Республики, 1 патент Республики Беларусь. Общее количество опубликованных страниц 92 (4.2 авторских листа).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, общей характеристики работы, трех глав, заключения, библиографического списка и приложений. Глава 1 посвящена обзору литературы по биологически активным циклическим β –трикетонам и их производным. Во второй главе представлены результаты и обсуждение собственных исследований. Глава 3 содержит описание методик проведения экспериментов, методов выделения и анализа синтезированных веществ. Диссертация изложена на 112 страницах, содержит 6 рисунков на 2 страницах, 8 таблиц на 5 страницах и 14 схем на 5 страницах. Библиографический список включает 185 наименований цитируемой литературы и 23 публикации соискателя на 17 страницах. Приложения занимают 41 страницу, в которых приведены спектральные характеристики и акты изучения биологической активности ряда синтезированных в настоящей работе соединений.

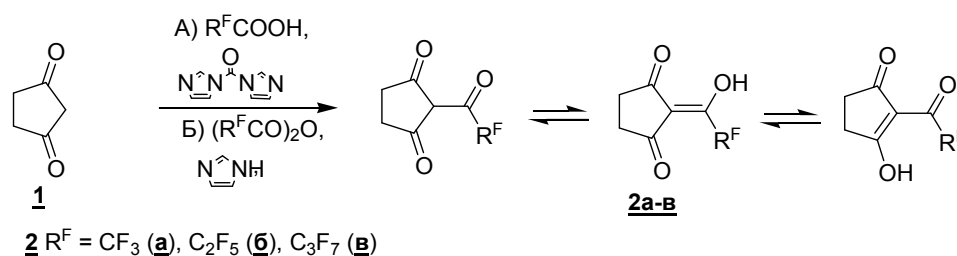
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Синтез 2-перфторацилциклопентан-1,3-дионов и их производных [5, 17]

1.1 2-Перфторацилциклопентан-1,3-дионы

Существует ряд методов, позволяющих синтезировать нефторированные 2-ацилциклопентан-1,3-дионы с разнообразными боковыми цепями. Попытки получить 2-перфторалканоилциклопентан-1,3-дионы методом, наиболее распространенным при получении их нефторированных аналогов, т.е. O-C-изомеризацией енолацилатов циклопентан-1,3-диона под действием различных катализаторов ($AlCl_3$, ацетонциангидрина), были безуспешны. Такие результаты, по-видимому, можно объяснить низкой стабильностью 2-перфторалканоилциклопентан-1,3-дионов и их склонностью к распаду до исходных соединений в присутствии кислотных и основных реагентов.

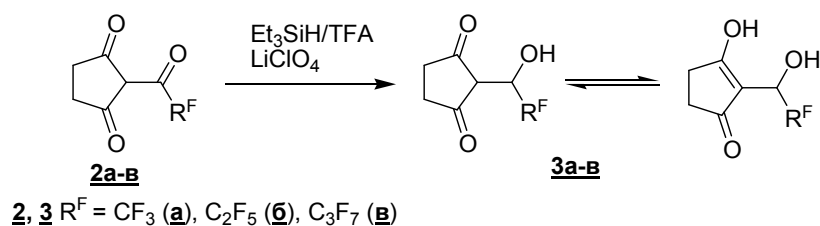
В этой связи нами предпринят поиск альтернативных вариантов ацилирования циклопентан-1,3-диона. В результате проведенных исследований установлено, что наиболее эффективный метод синтеза указанных β -трикетонов циклопентанового ряда с перфторированной алифатической боковой ацильной цепью включает ацилирование циклопентан-1,3-диона **1** перфторкарбоновыми кислотами в присутствии N,N'-карбонилдиимидазола (Метод А) либо их ангидридами в присутствии имидазола (Метод Б) в хлороформе.



Выходы трикетонов **2б,в** (метод А) и **2а,б** (Метод Б) составили 90–92%. Синтезированные 2-перфторалканоилциклопентан-1,3-дионы полностью енолизуются в растворе и существуют в виде смеси енольных таутомеров. В диссертационной работе структура 2-перфторалканоилциклопентан-1,3-дионов, как и всех синтезированных в настоящей работе соединений, подтверждена методами ИК, ЯМР (1H , ^{13}C , ^{19}F) спектроскопии.

1.2 Ионное гидрирование 2-перфторацилциклопентан-1,3-дионов

Были изучены восстановительные трансформации 2-перфторалканоилциклопентан-1,3-дионов **2a–в** в условиях ионного гидрирования. Известно, что ионное гидрирование нефторированных 2-ацилциклопентан-1,3-дионов протекает региоселективно с избирательным гидронолизом кетогруппы боковой ацильной цепи до метиленовой с образованием 2-алкилциклопентан-1,3-дионов. Нами установлено, что под действием триэтилсилана в трифторуксусной кислоте в присутствии перхлората лития при комнатной температуре экзоциклическая карбонильная группа соединений **2a–в** избирательно восстанавливается до спиртовой.



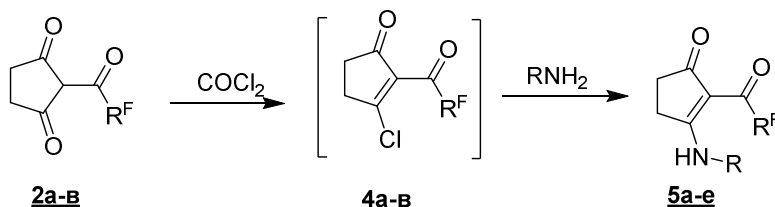
Выход 2-(1-гидроксиперфторалкил)циклопентан-1,3-дионов **3a–в** составляет 82–89%. Спектральные характеристики полученных дикетоспиртов **3a–в** указывают на то, что они, как и их циклогексановые аналоги существуют в енольной форме

1.3 Енаминопроизводные 2-перфторацилциклопентан-1,3-дионов

2-Перфторалканоилциклопентан-1,3-дионы **2** имеют три электрофильных центра, по которым возможна атака нуклеофилов. С целью изучения реакционной способности соединений **2a–в** и получения новых фторсодержащих структур нами проведено исследование их взаимодействия с N-нуклеофилами (4-фторанилином, 3,4-дифторанилином, 4-фторбензиламином, 3-трифторметилбензиламином). Существующие в енольной форме нефторированные 2-ацилциклопентан-1,3-дионы являются довольно сильными винилоговыми кислотами, которые легко взаимодействуют с N-нуклеофилами по экзоциклической карбонильной группе, образуя соответствующие енаминопроизводные. Однако 2-перфторалканоилциклопентан-1,3-дионы **2a–в** при проведении реакции с указанными первичными аминами подвергались расщеплению с образованием сложной смеси продуктов.

Для получения енаминопроизводных по эндоциклической карбонильной группе соединений **2a–в** использована реакция нуклеофильного замещения их енольных производных (хлорвинилдикетон) соответствующими первичными

аминами. 2-Перфторалканойлциклопентан-1,3-дионы **2a–в** обрабатывали хлористым оксалилом 4 ч при комнатной температуре и после удаления его избытка под вакуумом подвергали полученные хлорвинилдикетоны **4a–в** без выделения взаимодействию с двукратным избытком фторсодержащего первичного амина, выделяя при этом целевые эндоциклические енаминопроизводные **5a–e** с выходом 68–90%.



4 R^F = CF₃ (**a**), R^F = C₂F₅ (**б**), R^F = C₃F₇ (**в**);

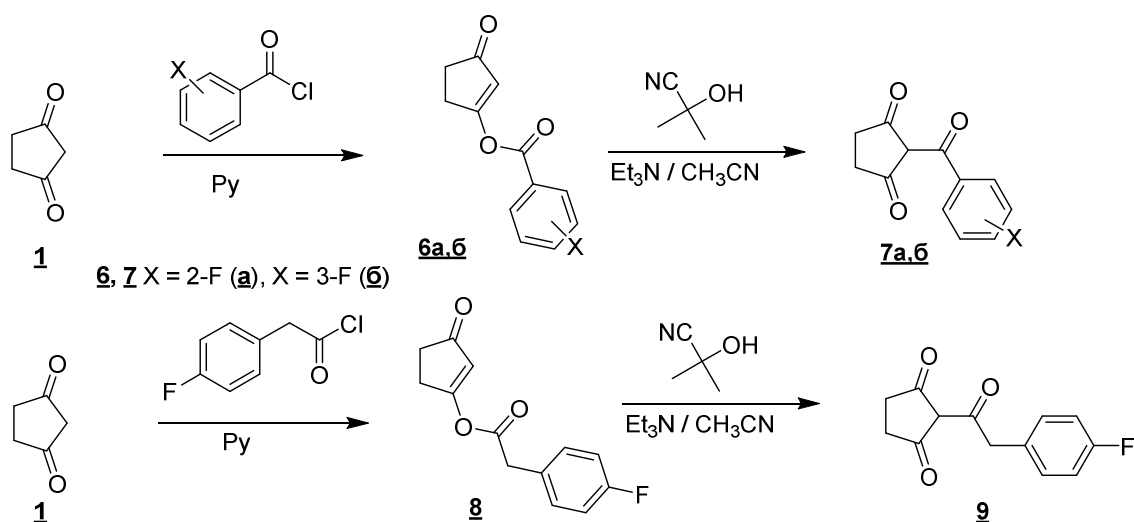
5 R^F = CF₃, R = 4-FC₆H₄ (**a**), R^F = C₂F₅, R = 4-FC₆H₄ (**б**), R^F = C₃F₇; R = 4-FC₆H₄ (**в**), R = 3,4-FC₆H₃ (**г**), R = 4-FC₆H₄CH₂ (**д**), R = 3CF₃-C₆H₄CH₂ (**е**).

2 Синтез новых циклопентановых β-трикетонов и фторсодержащих енаминопроизводных на их основе [9, 18]

2.1 Фторзамещенные 2-бензоилциклопентан-1,3-дионы и 2-(2-фенилацетил)циклопентан-1,3-дионы

В литературе отсутствуют сведения о синтезе фторзамещенных 2-бензоилциклопентан-1,3-дионов и 2-(2-фенилацетил)циклопентан-1,3-дионов. В этой связи, в работе был синтезирован ряд циклопентановых трикетонов, содержащих в ацильной цепи фторзамещенный арильный фрагмент.

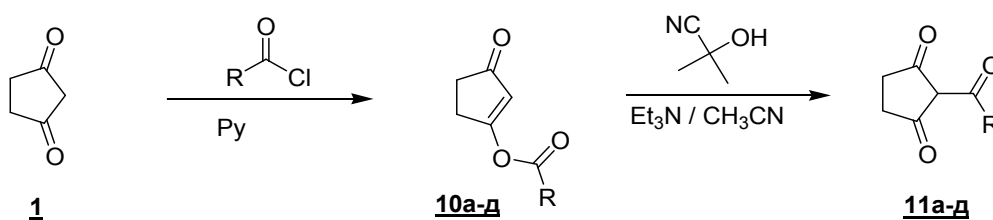
В качестве метода синтеза был избран подход, основанный на получении O-ацилированных производных циклопентан-1,3-диона под действием хлорангидридов соответствующих карбоновых кислот в присутствии пиридина в хлороформе и дальнейшей O–C-изомеризации полученных енолацилатов с использованием в качестве катализатора ацетонциангидрина в присутствии триэтиламина. При взаимодействии циклопентан-1,3-диона с хлорангидридами 2-фторбензойной, 3-фторбензойной, а также с хлорангидридом 4-фторфенилуксусной кислоты в указанных выше условиях были получены соответствующие енолацилаты **6a,б, 8** с выходом 70–80%, которые подвергались изомеризации под действием ацетонциангидрина в соответствующие трикетоны **7a,б** и **9** с выходом 85–89%.



2.2 Фторсодержащие экзо- и эндоциклические енаминопроизводные циклопентановых β -трикетонов

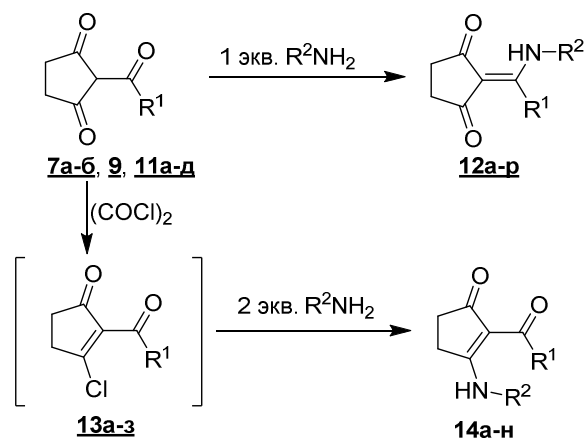
Существующие в енольной форме β -трикетоны циклопентанового ряда могут подвергаться химическим трансформациям с участием различных реакционных центров молекулы, в частности, экзо- и эндоциклических карбонильных групп. Взаимодействие 2-ацилциклопентан-1,3-дионов, содержащих в своей структуре атомы фтора, а также их нефторированных аналогов, с фторзамещенными реагентами приводит к образованию фторсодержащих продуктов, и такие производные представляют интерес как потенциальные росторегулирующие препараты.

В рамках работ по поиску новых соединений, обладающих росторегулирующей активностью, был синтезирован ряд циклопентановых трикетонов, не содержащих атомы фтора в своей структуре. В качестве метода была использована изомеризация енолацилатов, которые получали из соответствующих дикетонов под действием ацетонциангидрина. Получен ряд трикетонов **11a-d**, которые не содержат атомов фтора в своей структуре, которые были далее использованы в синтезе фторсодержащих енаминодикетонов.



10, 11 R = фуран-2-ил (**a**), циклопропил (**b**), Me (**в**), Et (**г**), Ph (**д**)

На основе циклических трикетонов **7а,б, 9, 11а–д** был получен ряд их эндо- и экзоциклических енаминопроизводных.

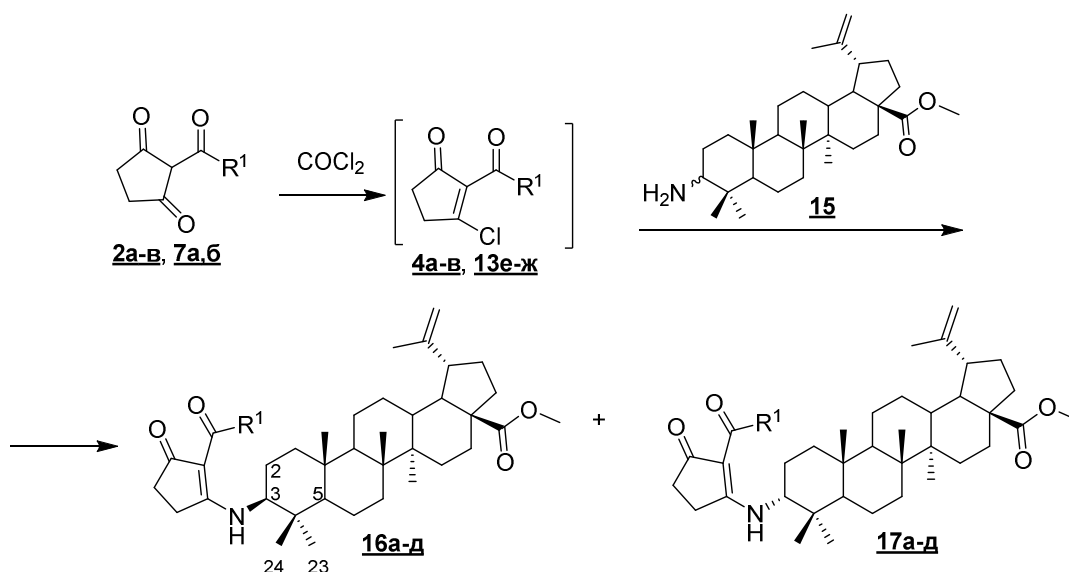


7 R¹ = 2-FC₆H₄ (**а**), 2-FC₆H₄ (**б**); **9** R¹ = 4-FC₆H₄CH₂; **11** R¹ = циклопропил (**а**), фуран-2-ил (**б**), Me (**в**), Et (**г**), Ph (**д**); **12** R¹ = Me: R² = 4-FC₆H₄ (**а**), 4-FC₆H₄CH₂ (**б**); R¹ = Et: R² = 4-FC₆H₄ (**в**), 4-FC₆H₄CH₂ (**г**); R¹ = циклопропил: R² = 4-FC₆H₄ (**д**), 4-FC₆H₄CH₂ (**е**); R¹ = фуран-2-ил: R² = 4-FC₆H₄ (**ж**), 4-FC₆H₄CH₂ (**з**); R¹ = Ph: R² = 4-FC₆H₄ (**и**), 4-FC₆H₄CH₂ (**к**); R¹ = 2-FC₆H₄, R² = 4-FC₆H₄CH₂ (**л**); R¹ = 3-FC₆H₄: R² = 4-FC₆H₄ (**м**), 4-FC₆H₄CH₂ (**н**); R¹ = 4-FC₆H₄CH₂: R² = 4-FC₆H₄ (**о**), 4-FC₆H₄CH₂ (**п**), 3-CF₃C₆H₄CH₂ (**р**); **13** R¹ = Me (**а**), R¹ = Et (**б**), R¹ = циклопропил (**в**), R¹ = фуран-2-ил (**г**), R¹ = Ph (**д**), R¹ = 2FC₆H₄ (**е**), R¹ = 3FC₆H₄ (**ж**), R¹ = 4FC₆H₄CH₂ (**з**); **14** R¹ = Me, R² = 4-FC₆H₄ (**а**); R¹ = Et, R² = 4-FC₆H₄ (**б**); R¹ = циклопропил: R² = 4-FC₆H₄ (**в**), 4-FC₆H₄CH₂ (**г**); R¹ = фуран-2-ил: R² = 4-FC₆H₄ (**д**), 4-FC₆H₄CH₂ (**е**); R¹ = Ph: R² = 4-FC₆H₄ (**ж**), 4-FC₆H₄CH₂ (**з**); R¹ = 3-FC₆H₄, R² = 4-FC₆H₄CH₂ (**и**); R¹ = 4-FC₆H₄CH₂: R² = 4-FC₆H₄ (**к**), 4-FC₆H₄CH₂ (**л**), 3,4-F₂C₆H₃ (**м**), 3-CF₃C₆H₄CH₂ (**н**).

Для этого 2-ацилциклопентан-1,3-дионы **7а,б, 9, 11а–д** вводили в реакции с фторзамещенными по ароматическому кольцу первичными аминами. Экзоциклические енаминодикетоны **12а–р** получали конденсацией трикетонов **7а,б, 9, 11а–д** с фторароматическими аминами. Реакция протекала региоселективно по карбонилу боковой ацильной цепи, давая с выходом 50–83% енаминопроизводные **12а–р**. Известно, что в отличие от циклических β-трикетонов их енолпроизводные (хлорвинилдикетоны, енолэферы) взаимодействуют с аминами по механизму винилового замещения, давая эндоциклические енаминодикетоны. Поэтому с целью изменения нуклеофильной атаки циклопентановые трикетоны **7а,б, 9, 11а–д** обрабатывали хлористым оксалилом для превращения последних в хлорвинилдикетоны **13а–з**, которые без выделения далее вводили в реакцию с двойным количеством фторароматического амина. Целевые эндоциклические енаминопроизводные **14а–н** получали с выходом 54–71%.

3 Синтез конъюгатов пентациклических тритерпеноидов с 2-ацилциклопентан-1,3-дионом [8, 21]

Введение в конъюгат с лупановыми тритерпеноидами фармакофорных фрагментов фторсодержащих 2-ацилциклоалкан-1,3-дионов природной и родственной структуры, которые в ряде случаев обладают антибиотической, гипотензивной и другими видами полезной активности, представляется перспективным для расширения терапевтического действия и повышения эффективности исходных тритерпеноидов. С учетом вышесказанного был разработан и реализован подход к синтезу новых конъюгатов пентациклических тритерпеноидов с фармакофорными фрагментами фторсодержащих 2-ацилциклопентан-1,3-дионов. Подход основан на способности енольных производных 2-ацилциклопентан-1,3-дионов реагировать с N-нуклеофилами по механизму винилового замещения с образованием эндоциклических производных. Таким образом, при обработке соответствующего 2-ацилциклоалкан-1,3-диола **2а-в** или **7а,б** избытком хлористого оксалила получали 2-ацил-3-хлор-2-циклопентен-1-оны **4а-в**, **13е-ж**, которые без выделения вводили в реакцию с двойным количеством метил-3-амино-3-дезоксибетулината **15**. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 6 ч в хлороформе, выделяя методом колоночной хроматографии стерические изомеры **16а-д** (3β) и **17а-д** (3α) с выходами 18 – 40 и 14 – 29 % соответственно. Метил-3-амино-3-дезоксибетулинат **15** в виде смеси 3α- и 3β-изомеров получали восстановлением метил-3-дезоксис-3-оксимбетулината под действием безводного хлористого никеля и натрийборгидрида в абсолютном этаноле при комнатной температуре с выходом 98 %.



2 R¹ = CF₃ (**а**), R¹ = C₂F₅ (**б**), R¹ = C₃F₇ (**в**); **7** R¹ = 2FC₆H₄ (**а**), R¹ = 3FC₆H₄ (**б**); **13** R¹ = FC₆H₄ (**е**), R¹ = 3FC₆H₄ (**ж**); **16**, **17** R¹ = CF₃ (**а**), R¹ = C₂F₅ (**б**), R¹ = C₃F₇ (**в**), R¹ = 2FC₆H₄ (**г**), R¹ = 3FC₆H₄ (**д**)

Определение стереохимии полученных соединений было основано на сравнении химического сдвига протона при С–3. Для 3 β -изомера его сигнал находится в более сильном поле (3.19–3.21 м.д.) и проявляется в виде триплета дублетов с КССВ 11.7 Гц и 4.0 Гц, в то время как для 3 α -изомеров в виде дублета мультиплетов при 3.39–3.40 м.д. с КССВ 10,4 Гц. Кроме того, стереохимия хирального центра при С–3 в изомерах была подтверждена на основе анализа NOESY спектров соединений **16в** и **17в**.

4 Производные полифторалкилсодержащих индазолонов [3, 4, 6, 7, 12, 13, 15, 16, 20, 23]

Производные индазола и других пиразолсодержащих конденсированных систем привлекают внимание своей биологической активностью. Индазолы обладают противоопухолевой, гербицидной, противотуберкулезной, противовирусной, противовоспалительной, анальгетической, жаропонижающей активностью и другими видами физиологического действия. Ранее в лаборатории химии простагландинов Института биоорганической химии НАН Беларуси был разработан эффективный одностадийный синтез полифторалкилсодержащих 6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онов из 2-полифторалканоилциклогексан-1,3-дионон.

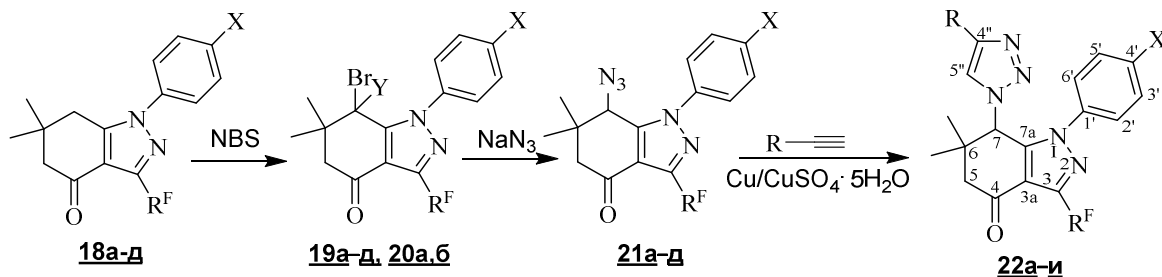
В данном разделе работы были синтезированы новые производные 6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онов, представляющие интерес в связи с разнообразной биологической активностью данного класса соединений.

4.1 Региоселективный синтез полифторалкилсодержащих 7-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онов

Соединения, содержащие 1,2,3-триазольный фрагмент, применяются в фармацевтических и агрохимических препаратах и показывают широкий спектр биологической активности – антибактериальной, гербицидной и фунгицидной, антиаллергической, анти-ВИЧ и других видов активности.

В нашем случае для региоселективного введения 1,2,3-триазольного фрагмента в 7 положение 3-полифторалкил-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онов **18а–д** в качестве ключевой стадии было использовано 1,3-диполярное циклоприсоединение по Хьюсгену алкинов и азидов в присутствии пары Cu/CuSO₄·5H₂O, где медь присутствует в виде порошка, а сульфат меди(II) проявляет свойства окислителя. Наиболее часто применяемым методом получения органических азидов является замещение галогена азид-ионом. Поэтому была изучена реакция бромирования индазолонов **18а–д** под действием

N-бромсукцинимид (NBS). При кипячении индазолонов **18a-d** с 30% избытком NBS в сухом CCl_4 в течение 8 ч наблюдалось их монобромирование с образованием 1-арил-7-бром-3-полифторалкил-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онов **19a-d** с высоким выходом. При кипячении индазолонов **18a,g** с пятикратным избытком NBS в сухом CCl_4 в течение 50 ч получали 7,7-дибромпроизводные **20a,b** в выходе 52% и 55% соответственно.

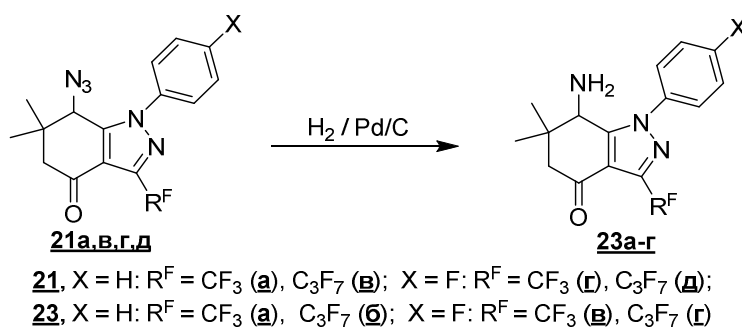


18, 21, X = H: R^F = CF₃ (**a**), C₂F₅ (**б**), C₃F₇ (**в**); X = F: R^F = CF₃ (**г**), C₃F₇ (**д**); **19**, X = Y = H: R^F = CF₃ (**a**); C₂F₅ (**б**), C₃F₇ (**в**); X = F: R^F = CF₃ (**г**), C₃F₇ (**д**); **20**, Y = Br, R^F = CF₃: X = H (**a**), X = F (**б**); **22**, X = H, R = Ph: R^F = CF₃ (**a**), C₂F₅ (**б**), C₃F₇ (**в**); X = H, R^F = CF₃: R = Bu (**г**), C₅H₁₁ (**д**); X = H, R = C₂H₄OH: R^F = CF₃ (**e**), R^F = C₃F₇ (**ж**); X = F, R = Ph: R^F = CF₃ (**з**), R^F = C₃F₇ (**и**).

Обработка 7-монобромпроизводных **19a-d** четырехкратным избытком азиды натрия в кипящем водном ацетоне в течение 48 ч давала азиды **21a-d** с выходом 70–90%. Реакция азидов **21a-d** с алкинами в смеси трет-бутанол/вода (2:1) в присутствии каталитических количеств $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и Cu порошок селективно приводила к 7-(4-арил/алкил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)индазолонам **22a-i** с выходом 68–90%.

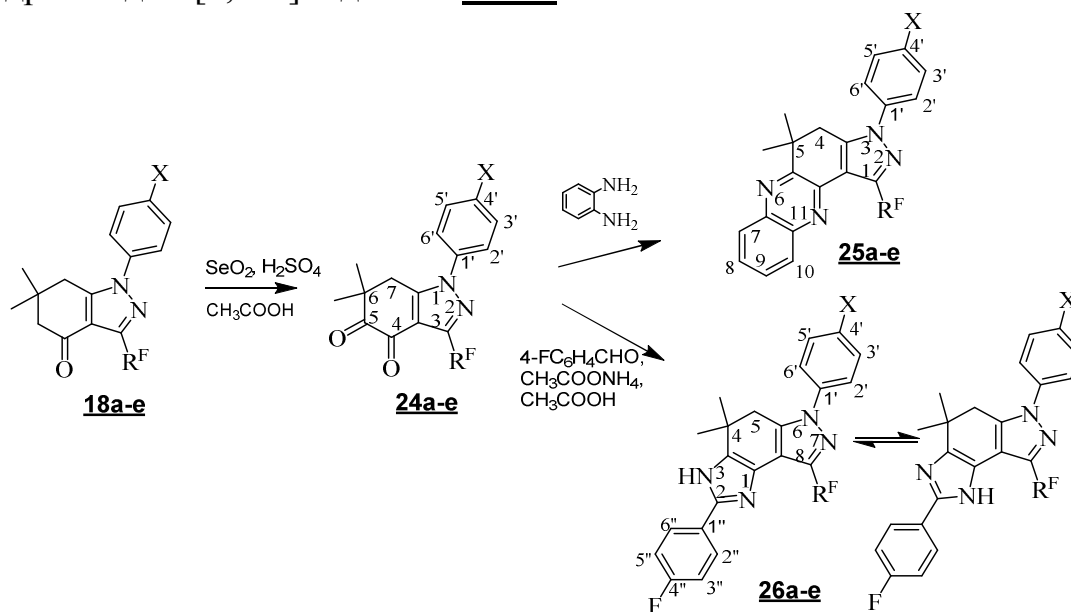
4.2 Синтез 7-аминопроизводных 3-полифторалкил-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онов

Для региоселективного введения аминогруппы в 7 положение 3-полифторалкил-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онов предложен подход, заключающийся в восстановлении азидов **21a,в,г,д**. Восстановление проводили в условиях каталитического гидрирования водородом в присутствии 10% палладия на угле в смеси этанол/тетрагидрофуран. В результате был получен ряд 7-аминопроизводных 3-полифторалкил-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онов **23a-г** с выходом 71–83%.



4.3 Синтез перфторалкилзамещенных 4,5-дигидро-3*H*-пиразоло[4,3-*a*]феназинов и тетрагидроимидазолов[4,5-*e*]индазолов

Циклические α -дикетоны широко используются в синтезе разнообразных поликонденсированных N-содержащих гетероциклических структур. Нами предложен подход к синтезу 4,5-дигидро-3*H*-пиразоло[4,3-*a*]феназинов и тетрагидроимидазолов[4,5-*e*]индазолов путем превращения перфторалкилзамещенных 6,7-дигидро-1(*H*)-индазол-4(5*H*)-онов **18a-e** в α -дикетоны **24a-e** и дальнейшей трансформации последних под действием о-фенилендиамина или 4-фторбензальдегида (с использованием в качестве источника аммиака ацетата аммония в уксусной кислоте) в перфторалкилзамещенные 4,5-дигидро-3*H*-пиразоло[4,3-*a*]феназины **25a-e** и тетрагидроимидазо[4,5-*e*]индазолы **26a-e** соответственно.



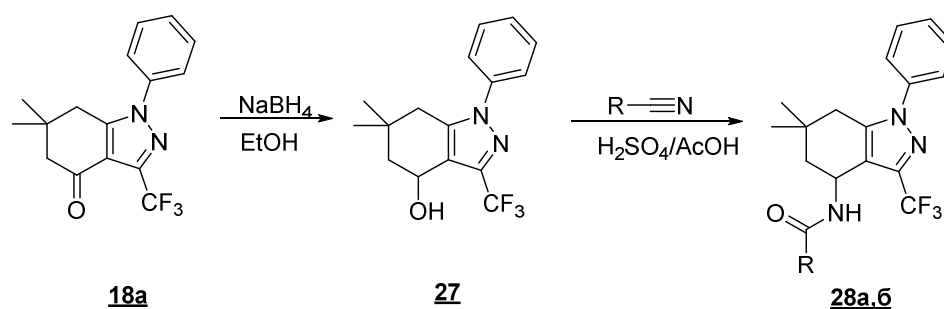
18, **24**, **25**, **26**, X = H: R^F = CF₃ (**a**), C₂F₅ (**g**), C₃F₇ (**b**); X = F: R^F = CF₃ (**r**), C₃F₇ (**d**), C₂F₅ (**e**)

Окисление соединений **18a-e** проводилось под действием полуторного избытка тонкоизмельченного диоксида селена в присутствии серной кислоты в ледяной уксусной кислоте в течение 5 суток при комнатной температуре с получением 6,7-дигидро-1(*H*)-индазол-4,5-дионов **24a-e** с выходом 54–71%.

Кипячение эквивалентных количеств 6,7-дигидро-1(*H*)-индазол-4,5-дионов **24a–e** и *o*-фенилендиамина в этаноле в течение 4 ч приводило к образованию 4,5-дигидро-3*H*-пиразоло[4,3-*a*]феназинов **25a–e** с выходом 76–82%. При взаимодействии 6,7-дигидро-1(*H*)-индазол-4,5-дионов **24a–e** с эквивалентным количеством 4-фторбензальдегида в уксусной кислоте в присутствии избытка ацетата аммония при кипячении в течение 3 ч получали тетрагидроимидазо[4,5-*e*]индазолы **26a–e** с выходом 67–88%.

4.4 Синтез 4-ациламинопроизводных полифторалкилсодержащих тетрагидроиндазолов

Наличие карбонильной группы в положении 4 3-полифторалкил-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онов дает большие возможности для расширения ряда их производных. В данном случае мы использовали реакции по карбонильной группе для введения в структуру исследуемого класса соединений амидной функции. В основу подхода было положено использование реакции Риттера. На первой стадии было проведено восстановление исходного 6,6-диметил-3-трифторметил-1-фенил-6,7-дигидро-1-индазол-4(5*H*)-она **18a** до соответствующего 6,6-диметил-3-трифторметил-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-инден-4-ола **27** под действием боргидрида натрия в этаноле при комнатной температуре с выходом 88%. Полученный таким образом продукт далее запускали в реакцию с соответствующим нитрилом в присутствии серной кислоты, что приводило к образованию целевых амидов **28a,б** с выходами 82–86%.



5 Синтез фторсодержащих флавоноидов [1, 2, 11]

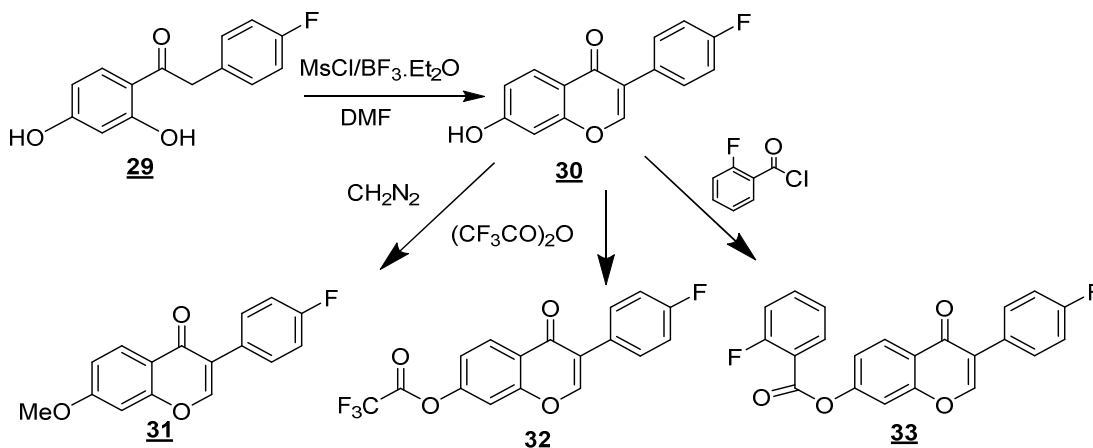
К флавоноидам относится многочисленная группа полифенольных природных соединений. Они широко распространены в высших растениях и обладают разнообразными видами биологической активности.

Из-за многообразия структур и биологической активности природных флавоноидов их синтез является важным традиционным инструментом при доказательстве их строения, а также для разработки методов препаративного

получения, а также их аналогов, с целью создания новых лекарственных препаратов с наиболее селективным терапевтическим действием. Целью нашей работы в данной области была разработка методов получения новых фторсодержащих флавоноидов.

5.1 4'-Фторсодержащие изофлавоноиды

Для получения 7-гидрокси-4'-фторизофлавона **30** нами использован дезоксибензоиновый подход с ключевыми соединениями – резорцином и 4-фторфенилуксусной кислотой. По методу Губена–Геша с выходом 72% получен 2-гидрокси-4'-фтордезоксибензоин **29** путем обработки эквивалентной смеси резорцина и 4-фторфенилуксусной кислоты эфиром трехфтористого бора при 80°C в течение 2 часов в атмосфере аргона. Для превращения последнего в изофлавоноид проводили его конденсацию с реагентом, содержащим активированную углеродную единицу. Смесь бензоина **29** и эфирата трехфтористого бора нагревали до 50°C в среде диметилформаида, прибавляли раствор метансульфохлорида в диметилформаиде и нагревали реакционную смесь при 80°C в течение 1 часа в атмосфере аргона. После обработки ацетатом натрия, экстракции этилацетатом и хроматографической очистки выделяли с выходом 60% 4'-фторсодержащий изофлавоноид **30**.



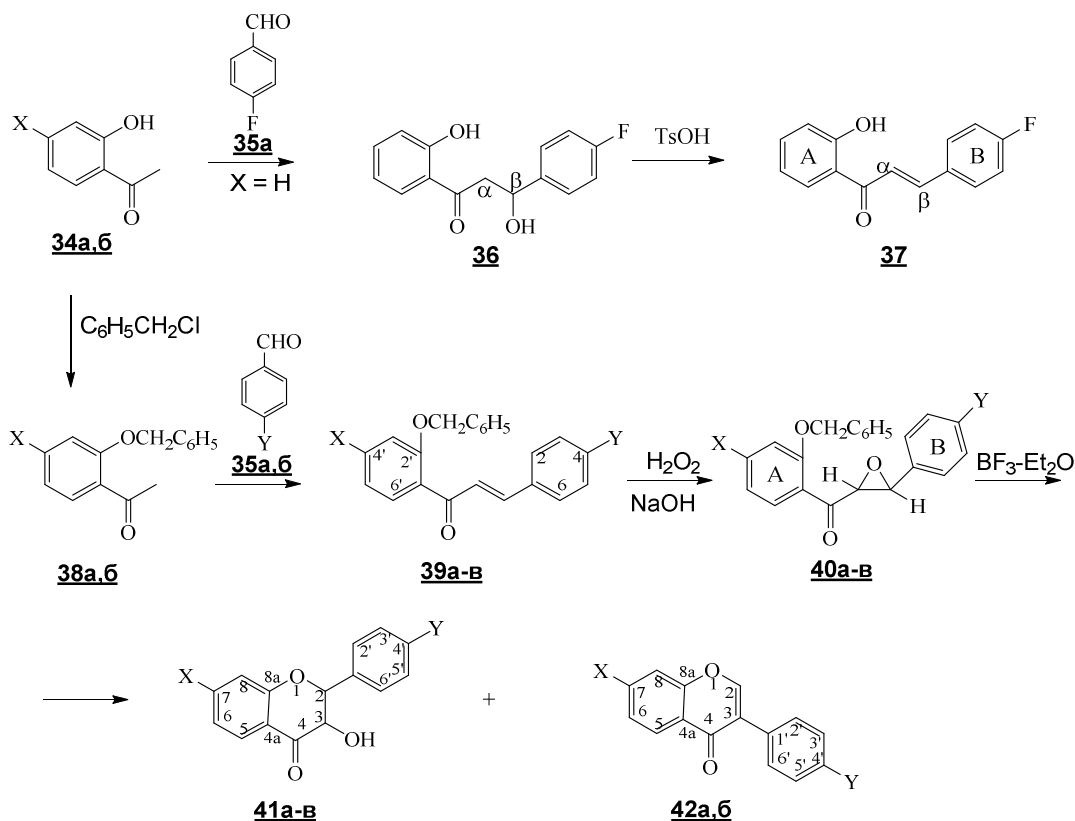
С целью получения новых биологически активных веществ были изучены химические трансформации соединения **30**, такие как метилирование под действием диазометана, трифторацетилирование трифторуксусным ангидридом и фторбензоилирование под действием хлорангидрида 2-фторбензойной кислоты.

При метилировании изофлавона **30** эфирным раствором диазометана при 0°C в течение 0,5 часа получали 7-метоксиизофлавоноид **31** с выходом 97%. Кипячение изофлавона **30** в растворе трифторуксусного ангидрида в течение 4 часов с количественным выходом приводило к 7-трифторацетоксиизофлавоноиду **32**.

Обработкой эквивалентных количеств изофлавона **30** и пиридина 2-фторбензоилхлоридом в хлороформе при комнатной температуре в течение 4 часов получали 7-(2-фторбензоилокси)изофлавонон **33** с выходом 47%.

5.2 Фторсодержащие 3-гидроксифлаваноны и изофлавоны

Данный этап работы посвящен синтезу новых 3-гидроксифлаванонов и изофлавонов, содержащих атомы фтора в своей структуре. С этой целью был исследован синтетический подход, включающий трансформацию фторсодержащих эпоксидов халконов с использованием эфирата трехфтористого бора в качестве кислоты Льюиса. Данный подход позволяет получать как 3-гидроксифлаваноны, так и изофлавоны (моно- и дифторзамещенные в зависимости от структуры исходных соединений), причем соотношение продуктов зависит от заместителей. Халконы получали конденсацией соответствующих ацетофенонов и бензальдегидов в щелочных условиях. Для построения фторзамещенного кольца А флавоноидов в качестве исходного вещества в схеме синтеза использовали 2-гидрокси-4-фторацетофенон, а для построения фторзамещенного кольца В – 4-фторбензальдегид.



41a, 42a, 39a, 40a: X = H, Y = F; **41b, 42b, 39b, 40b:** X = Y = F;

41b, 39b, 40b: X = F, Y = NO_2 ; **34a, 38a:** X = H;

34b, 38b: X = F; **35a:** Y = F; **35b:** Y = NO_2

При взаимодействии эквивалентных количеств 2-гидроксиацетофенона **34a** и 4-фторбензальдегида **35a** в присутствии гидроксида калия при 0°C в течение 72 ч образовывался только β-гидроксидигидрохалкон **36**, дегидратацией которого при кипячении в бензоле в присутствии п-толуолсульфокислоты был получен *транс*-халкон **37**. Однако, последующее эпоксилирование халкона **37** привело к образованию сложной смеси продуктов. Поэтому с целью защиты гидроксильной группы 2-гидроксиацетофеноны **34a,б** кипятили с хлористым бензилом в этиловом спирте в присутствии карбоната калия, получая 2-бензилоксисацетофеноны **38a,б** с хорошим выходом. Щелочная альдольная конденсация бензилированных 2-гидроксиацетофенонов **38a,б** и безальдегидов **35a,б** при 0°C приводила к *транс*-халконам **39a-в** с выходом 70–90%. Эпоксилированием фторсодержащих халконов **39a-в** пероксидом водорода в присутствии 10% гидроксида натрия получали фторсодержащие *транс*-эпоксида халконов **40a-в** (выход 52–90%), которые далее под действием эфирата трехфтористого бора подвергались циклизации с образованием 2,3-*транс*-3-гидроксифлаванонов **41a-в** и перегруппировке с последующей циклизацией с образованием изофлавонов **42a,б**, соотношение которых зависело от положения заместителей. Так, при наличии атома фтора в 4-положении эпоксида **40a** выход 3-гидроксифлаванона **41a** составил 40%, а изофлавоны **42a** – 6%. Введение атома фтора в 4'-положение эпоксида **40б** приводило к выходу 3-гидроксифлаванона **1б**, равному 42%, а также к повышению выхода изофлавоны **42б** до 28%. По-видимому, влиянием нитро-группы в 4-положении кольца В эпоксида **40в** можно объяснить образование только 3-гидроксифлаванона **41в** с выходом 60%.

6 Биологическая активность полученных соединений [10, 14, 19, 22, 23]

Синтезированные енаминопроизводные 2-ацилциклопентан-1,3-дионов исследовали на гербицидную и росторегулирующую активность в лаборатории испытания пестицидов ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси». В результате было установлено, что ряд веществ являются перспективными соединениями в качестве росторегулирующих веществ. В низких концентрациях 0.01–1 мг/мл соединения **12ж**, **12и**, **14з**, **12г**, **12в** проявляли ростостимулирующее действие, увеличивая массу надземной части растений озимого тритикале «Кастусь» и массу корней для вариантов с **12в**, **14а**. Вещества **12и**, **12в**, **14а** в концентрации стимулировали прирост надземной массы растений озимого рапса «Лидер».

Для конъюгатов **16в** и **17в** были проведены испытания на противовоспалительную и антиоксидантную активность. Испытания проводились в лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН. В результате было установлено, что соединение **16в**, продемонстрировало снижение

воспалительного на 36% относительно контроля (100%). Этот эффект не уступает референсному препарату индометацину (30%). Соединение **17в** проявило меньшую активность (21%). У обоих соединений также была выявлена высокая антиоксидантная активность и слабый, но достоверный мембраностабилизирующий эффект. По антиоксидантному действию **17в** не уступает, а **16в** превосходит в 1.3 раза эффект лекарственного препарата «Гептрал».

Ряд синтезированных производных индазолонов были исследованы на противовоспалительную, обезболивающую и жаропонижающую активности. Исследование было проведено в лаборатории биоиспытаний ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси». В результате было установлено, что 7-амино-6,6-диметил-3-трифторметил-1-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-он **23в** проявляет ярко выраженное, противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие.

Исследование антиоксидантной и антипролиферативной активности бензоинов, халконов и флавоноидов было проведено в лаборатории химии клеточных и субклеточных процессов ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси». Было показано, что соединения **29**, **30**, **41а**, **41б** оказывают выраженный цитостатический эффект в отношении раковых клеток гормончувствительного типа рака молочной железы человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Предложен и реализован эффективный метод синтеза ранее неизвестных 2-перфторалканоилциклопентан-1,3-дионов путем ацилирования циклопентан-1,3-диона перфторкарбонowymi кислотами в присутствии *N,N'*-карбонилдиимидазола либо их ангидридами в присутствии имидазола в хлороформе [5, 17].
2. Осуществлен синтез новых *экзо*- и *эндо*-региоизомерных фторзамещенных енаминодикетонов путем взаимодействия фторсодержащих и нефторированных 2-ацилциклопентан-1,3-дионов или их енольных производных с фторсодержащими аминами [9, 14, 18].
3. Впервые осуществлен синтез ранее неизвестных конъюгатов пентациклических тритерпеноидов с 2-ацилциклопентан-1,3-дионами путем взаимодействия енольных производных 2-ацилциклопентан-1,3-дионов с метил-3-амино-3-дезоксибетулином [8, 21].
4. Предложена схема синтеза новых 7-амино- и 7-триазолозамещенных полифторалкилиндозолонов путем превращения индазолонов в 7-азидопроизводные с последующим каталитическим восстановлением

- водородом или взаимодействием с алкинами по Хьюсгену [3, 4, 12, 13, 15, 16, 19, 23].
5. Разработан метод синтеза новых тетрагидроимидазо[4,5-*e*]индазолов и 4,5-дигидро-3*H*-пиразоло[4,3-*a*]феназинов, основанный на окислении полифторалкилиндазолонов оксидом селена с последующей конденсацией полученных 6,7-дигидро-1*H*-индазол-4,5-дионов либо с 4-фторбензальдегидом и ацетатом аммония, либо с *o*-фенилендиамином соответственно [7, 20].
 6. Впервые получены полифторалкилсодержащие 4-ациламинотетрагидроиндазолы восстановлением 6,6-диметил-3-трифторметил-1-фенил-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-она боргидридом натрия с последующим взаимодействием полученного продукта с нитрилами по реакции Риттера [6, 22].
 7. Синтезированы новые фторсодержащие 3-гидроксифлаваноны и изофлавоны с использованием на ключевых стадиях трансформации фторсодержащих эпоксидов халконов под действием эфирата трехфтористого бора или реакция 4'-фтордезоксibenзоина с метансульфохлоридом [1, 2, 10, 11].

Рекомендации по практическому использованию результатов

К практическому применению могут быть рекомендованы:

1. Простой препаративный метод синтеза 2-перфторалканоилциклопентан-1,3-дионов.
2. Метод получения конъюгатов пентациклических тритерпеноидов с 2-ацилциклопентан-1,3-диолами.
3. Ряд новых енаминопроизводных циклопентановых β-трикетонов, проявивших росторегулирующую активность, перспективных для дальнейших исследований и поиска соединений, которые могут найти применение в сельском хозяйстве.
4. Производное метилового эфира 3-нор-бетулиновой кислоты, содержащее (3*S*)-[3-оксо-2-(перфторпропил)циклопентениламино]-заместитель, проявившее противовоспалительную и антиоксидантную активность, перспективное для дальнейших исследований в качестве противовоспалительного и антиоксидантного агента.
5. 7-Амино-6,6-диметил-3-трифторметил-1-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-он для дальнейших исследований в качестве нестероидного противовоспалительного средства.

Список публикаций соискателя

Статьи в рецензируемых научных журналах

1. Хлебникова, Т.С. 4'-Фторсодержащие изофлавоноиды: Синтез и спектроскопические исследования / Т.С. Хлебникова, Ю.А. Пивень, Ф.А. Лахвич // Доклады НАН Беларуси. – 2010. – Т. 54, №3. – С. 84–87.
2. Хлебникова, Т.С. Синтез фторсодержащих 3-гидроксифлаванонов и изофлавонов / Т.С. Хлебникова, Ю.А. Пивень, Н.Б. Хрипач, Ф.А. Лахвич // Химия природных соединений. – 2011. – № 1. – С. 31–35.
3. Хлебникова, Т.С. Региоселективный синтез полифторалкилсодержащих 7-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онов / Т.С. Хлебникова, Ю.А. Пивень, А.В. Барановский, Ф.А. Лахвич // ЖОрХ. – 2012. – Т. 48, № 3. – С. 414–421.
4. Хлебникова, Т.С. Синтез 7-аминопроизводных 3-полифторалкил-6,7-дигидро-1*H*-индазол-4(5*H*)-онов / Т.С. Хлебникова, Ю.А. Пивень, Ф.А. Лахвич // Доклады НАН Беларуси. – 2012. – Т. 56, № 1. – С. 71–73.
5. Хлебникова, Т.С. 2-Перфторалканоилциклопентан-1,3-дионы: Синтез и некоторые трансформации / Т.С. Хлебникова, Ю.А. Пивень, В.Г. Исакова, Ф.А. Лахвич // ЖОрХ. – 2012. – 48, № 10. – С. 1283–1288.
6. Turks, M. A facile synthesis of 4-acylamino- tetrahydroindazoles via Ritter reaction / M. Turks, I. Strakova, K. Gorovojs, S. Belyakov, Yu.A. Piven, T.S. Khlebnicova, F.A. Lakhvich // Tetrahedron. – 2012. – Vol. 68, № 31. – P. 6131–6140.
7. Хлебникова, Т.С. Синтез перфторалкилзамещенных 4,5-дигидро-3*H*-пиразоло[4,3-*a*]феназинов и тетрагидроимидазоло[4,5-*e*]индазолов / Т.С. Хлебникова, Ю.А. Пивень, А.В. Барановский, Ф.А. Лахвич // ЖОрХ. – 2013. – Т. 49, № 3. – С. 433–439.
8. Хлебникова, Т.С. Синтез конъюгатов пентациклических тритерпеноидов с 2-перфторалканоилциклопентан-1,3-дионом / Т.С. Хлебникова, Ю.А. Пивень, Ф. А.Лахвич // Доклады НАН Беларуси. – 2014. – Т. 58, № 3. – С. 77–81.
9. Хлебникова Т.С. Синтез фторсодержащих экзо- и эндоциклических енаминопроизводных 2-ацилциклопентан-1,3-дионов / Т.С. Хлебникова, Ю.А.Пивень, Ф.А.Лахвич // ЖОХ. – 2014. – Т. 84, № 3. – С. 407–415.

Статьи в сборниках трудов международных конференций

10. Орешко, Н.А. Характеристика антирадикальной активности синтетических аналогов флавоноидов с применением радикал-катионов ABTS^{•+} / Н.А. Орешко, Н.А. Бовдей, Е.Н. Климович, П.А. Киселев, Ю.А. Пивень, Т.С. Хлебникова, Ф.А. Лахвич // Структура и динамика молекулярных систем: Сб. статей, ИФМК УНЦ РАН, Уфа. – 2010. – Вып. XVII.– Ч. 1. – С. 254–257.

Тезисы докладов

11. Хлебникова, Т.С. Синтез фторсодержащих флавоноидов / Т.С. Хлебникова, Ю.А. Пивень, Ф.А. Лахвич // Всероссийская конференция по органической химии, Москва, 25–30 октября, 2009: Тез.докл. – Москва, 2009. – С. 436.
12. Хлебникова, Т.С. Бромирование полифторалкилсодержащих 6,7-дигидро-1(Н)-индазол-4(5Н)-онов / Т.С. Хлебникова, Ю.А. Пивень, Ф.А. Лахвич // Всероссийская конференция «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва, 18–22 апреля 2011: Тез.докл.– Москва, 2011. – С. 138.
13. Хлебникова, Т.С. Синтез полифторалкилсодержащих 7-(4-фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-6,7-дигидро-1Н-индазол-4(5Н)-онов / Т.С. Хлебникова, Ю.А. Пивень, Ф.А. Лахвич, И. Стракова, М. Туркс, В. Рябов // XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Волгоград, 25–30 сентября 2011: Тез.докл. – Волгоград, 2011. – С. 419.
14. Шуляк, В.Н. Фторсодержащие производные 2-ацилциклопентан-1,3-диононов в качестве гербицидов и регуляторов роста растений / В.Н. Шуляк, Г.С. Зотова, В.М. Гончарук, Т.С. Хлебникова, Ю.А. Пивень, Д.В. Малько, Ф.А. Лахвич // VII Международная конференция «Radostim 2011», Минск 2–4 ноября, 2011: Тез.докл. – Минск, 2011. – С. 189–190.
15. Turks, M. Synthesis of chiral 4-amino and 7-amino-tetrahydroindazoles and transformations thereof / M. Turks, I. Strakova, S. Belyakov, I. Kumpina, V. Riabovs, T.S. Khlebnicova, Yu.A. Piven, F.A. Lakhvich // 23 International Congress on Heterocyclic Chemistry, Glasgow, Scotland, 31 July– 4 August, 2011: Abstracts – Glasgow, Scotland, 2011. – P. 100.
16. Turks, M. Practical synthesis of enantiopure 4-amino- and 7-amino-tetrahydroindazoles and transformations thereof / M. Turks, I. Strakova, S. Belyakov, I. Kumpina, V. Riabovs, T.S. Khlebnicova, Yu.A. Piven, F.A. Lakhvich // International Symposium Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry, Saint-Petersburg, August 20–25, 2011: Abstracts – Saint-Petersburg, 2011 – P. 207.
17. Хлебникова, Т.С. Синтез и реакции 2-перфторацилциклопентан-1,3-диононов / Т.С. Хлебникова, Ю.А. Пивень, В.Г. Исакова Ф.А. Лахвич // II Всероссийская конференция «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва, 23–27 апреля, 2012: Тез.докл. – Москва, 2012. – С. 173.
18. Пивень, Ю.А. Синтез фторсодержащих енаминопроизводных 2-ацилциклопентан-1,3-диононов / Ю.А. Пивень, Т.С. Хлебникова, Ф.А. Лахвич // IV международная конференция. «Химия, структура и функция биомолекул», Минск, 17–19 октября, 2012: Тез. Докл. – Минск, 2012. – С. 167.
19. Голубева, М.Б. Аминозамещенный тетрагидроиндазол – потенциальное нестероидное противовоспалительное средство нового поколения / М.Б. Голубева, Б.Б. Кузьмицкий, И.А. Контровская, Ф.А. Лахвич, Ю.А. Пивень, Т.С. Хлебникова

// IV международная конференция «Химия, структура и функция биомолекул», Минск, 17–19 октября, 2012: Тез. докл. – Минск, 2012. – С. 167.

20. Хлебникова, Т.С. Полифторалкил–6,7–дигидро–1(Н)–индазол–4(5Н)–оны в синтезе новых фторсодержащих гетероциклов / Т.С. Хлебникова, Ю.А. Пивень, Ф.А. Лахвич // IX Всероссийская конференция «Химия фтора» Москва, 22–26 октября, 2012: Тез. докл. – Москва, 2012. – С. Р–10.

21. Хлебникова, Т.С. Конъюгаты тритерпеноидов лупанового ряда с 2–перфторацилциклопентан–1,3–диолами // Т.С. Хлебникова, Ю.А. Пивень, Ф.А. Лахвич // I Рос. конференция. по медицинской химии, Москва, 8–12 сент. 2013: Тез. докл. – Москва, 2013. – С. 176.

Патенты

22. Biologically active 4–acylamino–4,5,6,7–tetrahydroindazolones : пат. 14476 Латвийская Республика / Туркс М., Стракова И., Горовой К., Пивень Ю.А., Хлебникова Т.С., Лахвич Ф.А., Голубева М.Б., Контровкая И.А.; заявитель Рижский Технический Университет. – № 14476А; заявл. 07.12.2011; опубл. 20.02.2012.

23. 7–Амино–6,6–диметил–3–трифторметил–1–(4–фторфенил)–6,7–дигидро–1Н–индазол–4(5Н)–он : пат.18968 Республика Беларусь. / Лахвич Ф.А., Хлебникова Т.С., Пивень Ю.А., Исакова В. Г., Кузьмицкий Б.Б., Голубева М.Б., Контровская И.А.; заявитель и патентообладатель Институт биорганической химии. – № а 20121486; заявл. 25.10.12; опубл. 11.11.14.



РЕЗЮМЭ

Півень Юрый Андреевіч

Сінтэз фтораўтрымліваючых вытворных 2-ацылцыклаалкан-1,3-дыёнаў і родасных полікетыдаў

Ключавыя словы: 2-ацылцыклапентан-1,3-дыёны, фтораўтрымліваючыя енамінадыкетоны, індазалоны, фтораўтрымліваючыя флаваноіды, трыазолы, феназіны, імідазолы, каньюгаты.

Мэта работы: сінтэз новых фтораўтрымліваючых вытворных 2-ацылцыклаалкан-1,3-дыёнаў і родасных полікетыдаў.

Аб'екты даследавання: фтораўтрымліваючыя 2-ацылцыклаалкан-1,3-дыёны і іх вытворныя.

Метады даследавання: ІК і ЯМР спектраскапія, элементны аналіз.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Упершыню атрыманы 2-перфторалканаілцыклапентан-1,3-дыёны шляхам С-ацыліравання цыклічных β-дыкетонаў N-перфторацылімідазоламі. Здзейснены сінтэз новых *экса-* і *энда-*рэгіязамержных фторазамержчаных енамінадыкетонаў на аснове фтораўтрымліваючых і нефтарыраваных 2-ацылцыклапентан-1,3-дыёнаў. Шляхам узаемадзеяння енольных вытворных 2-ацылцыклапентан-1,3-дыёнаў (хлорвінілдыкетонаў) з метыл-3-аміна-3-дэзоксібетулінатам атрыманы каньюгаты метылавага эфіру 3-нор-бетулінавай кіслаты з 2-ацылцыклапентан-1,3-дыёнамі. Распрацаваны метады сінтэзу 7-аміна- і 7-трыазазамержчаных поліфтораўтрымліваючых індазонаў. Прапанаваны метады увядзення імідазольных і феназінавых фрагментаў у структуру поліфтораалкілутрымліваючых індазолаў. Сінтэзаваны 4-ацыламінавытворныя поліфтораалкілутрымліваючыя тэтрагідраіндазолаў. Распрацаваны метады атрымання фтораўтрымліваючых флаваноідаў з выкарыстаннем у якасці папярэднікаў адпаведных бензаінаў або эпаксидаў халконаў. Шэраг сінтэзаваных злучэнняў праявілі розныя віды біялагічнай актыўнасці.

Галіна выкарыстання: арганічная хімія.

РЕЗЮМЕ

Пивень Юрий Андреевич

Синтез фторсодержащих производных 2-ацилциклоалкан-1,3-дионов и родственных поликетидов

Ключевые слова: 2-ацилциклопентан-1,3-дионы, фторсодержащие енаминодикетоны, индазолы, фторсодержащие флавоноиды, триазолы, феназины, имидазолы, конъюгаты.

Цель работы: синтез новых фторсодержащих производных 2-ацилциклоалкан-1,3-дионов и родственных поликетидов.

Объекты исследования: фторсодержащие 2-ацилциклоалкан-1,3-дионы и их производные.

Методы исследования: ИК и ЯМР спектроскопия, элементный анализ.

Полученные результаты и новизна. Впервые получены 2-перфторалканоилциклопентан-1,3-дионы путем C-ацилирования циклических β -дикетонов N-перфторацелимидазолами. Осуществлен синтез новых экзо- и эндо-региоизомерных фторзамещенных енаминодикетонов на основе фторсодержащих и нефторированных 2-ацилциклопентан-1,3-дионов. Путем взаимодействия енольных производных 2-ацилциклопентан-1,3-дионов (хлорвинилдикетонов) с метил-3-амино-3-дезоксибетулином получены конъюгаты метилового эфира 3-нор-бетулиновой кислоты с 2-ацилциклопентан-1,3-дионами. Разработан метод синтеза 7-амино- и 7-триазолозамещенных полифторсодержащих индазолов. Предложен метод введения имидазольных и феназиновых фрагментов в структуру полифторалкилсодержащих индазолов. Синтезированы 4-ациламинопроизводные полифторалкилсодержащих тетрагидроиндазолов. Разработаны методы получения фторсодержащих флавоноидов с использованием в качестве предшественников соответствующих бензоинов либо эпоксидов халконов. Ряд синтезированных соединений проявили различные виды биологической активности.

Область применения: органическая химия.

SUMMARY

Piven Yuri Andreevich

Synthesis of fluorine-containing derivatives of 2-acylcycloalkane-1,3-diones and related polyketides

Key words: 2-acylcyclopentane-1,3-diones, fluorine-containing enaminodiketones, indazolones, fluorine-containing flavonoids, triazoles, phenazines, imidazoles, conjugates.

The aims of the study: synthesis of new fluorine-containing derivatives of 2-acylcycloalkane-1,3-diones and related polyketides.

The object of research: fluorine-containing 2-acylcycloalkane-1,3-diones and their derivatives.

Methods of investigation: IR and NMR spectroscopy, elemental analysis.

Results obtained and their novelty. 2-Perfluoroalkanoylcyclopentane-1,3-diones have been first obtained via C-acylation of cyclic β -diketones with N-perfluoroacylimidazoles. Synthesis of new *exo*- and *endo*-cyclic fluorine-containing enaminodiketones has been realized on the basis of fluorine-containing and non-fluorine-containing 2-acylcyclopentane-1,3-diones. Conjugates of 3-nor-betulinic acid methyl ester and 2-acylcyclopentane-1,3-diones have been obtained by the reaction of 2-acylcyclopentane-1,3-dione enol derivatives (chlorovinyl diketones) with methyl-3-amino-3-deoxybetulinate. A method of synthesis of 7-amino and 7-triazol substituted perfluoroalkyl-containing indazolones has been developed. A method of imidazole and phenazine fragment introduction into the structure of perfluoroalkyl-containing indazoles has been suggested. 4-Acylamino derivatives perfluoroalkyl-containing tetrahydroindazoles have been obtained. Methods of fluorine-containing flavonoids preparation using appropriate benzoines or chalcone epoxides as precursors have been developed. Some of the obtained compounds showed different types of biological activity.

Fields of application: organic chemistry.