

На правах рукописи

НАУМОВ МИХАИЛ ИВАНОВИЧ

**ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ БОРА И
СВИНЦА В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНОВОГО РЯДА**

02.00.03 – органическая химия

02.00.08 – химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Нижний Новгород – 2009

Работа выполнена на кафедре органической химии ГОУ ВПО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Научный руководитель: доктор химических наук, доцент
Федоров Алексей Юрьевич
(ННГУ им. Н.И. Лобачевского)

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Мельникова Нина Борисовна
(НижГМА)

доктор химических наук, профессор
Федюшкин Игорь Леонидович
(ИМХ им. Г.А. Разуваева РАН)

Ведущая организация: Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова РАН

Защита диссертации состоится 23 июня 2009 года в 13⁰⁰ часов на заседании Диссертационного Совета Д 212.166.05 по химическим наукам при Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского по адресу: Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23, корп. 2, Конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

Автореферат разослан 13 мая 2009 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета, кандидат химических наук, доцент



О.Г. Захарова

Актуальность проблемы. Онкологические заболевания являются одной из наиболее острых проблем современной медицины. Несмотря на существование большого количества соединений, обладающих противоопухолевыми свойствами, практическое применение находят лишь очень немногие из них. Это связано с тем, что при клинических испытаниях подавляющее большинство противораковых агентов демонстрируют низкий терапевтический индекс – баланс активности и токсичности. В связи с этим синтез новых молекул, проявляющих противоопухолевую активность, представляет значительный интерес.

Данная работа посвящена синтезу новых полиалкокси и/или гидроксизамещенных флавоноидных производных введением в полиметокси-содержащий кумариновый скелет замещенных арильных фрагментов с целью получения соединений, обладающих противоопухолевой активностью.

3- и 4-Арилкумарины являются структурными аналогами природных *Z*- и *E*-стильбенов - комбретастина А-4 и ресвератрола, соединений обладающих мощной противоопухолевой активностью, а также применяющихся при профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 1). Поэтому в качестве объектов, способных проявлять важные биологические свойства, нами выбраны несколько типов производных кумарина, являющихся аналогами стильбенов: тетрациклические бензопирано- и изохинолинокумарины, а также ряд функциональнозамещенных 3- и 4-арилкумаринов.

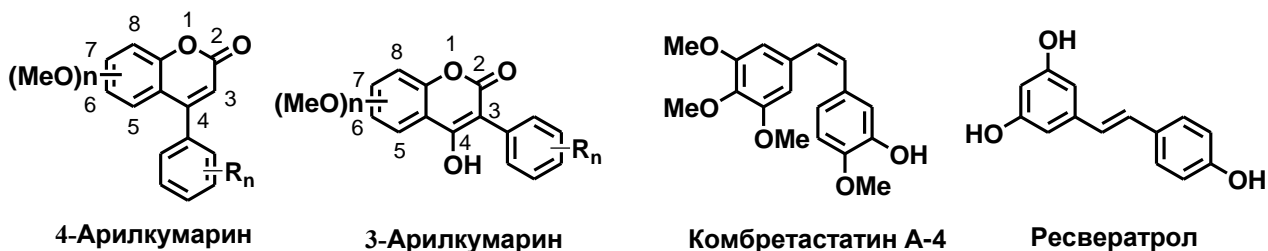


Рис 1.

Ключевой стадией синтеза всех производных, полученных в настоящей работе, является проведение реакций арилирования в положения «3» и «4» кумаринового скелета. Для синтеза 4-арилзамещенных кумаринов применялась каталитическая реакция Сузуки – Мияура. Однако, использование методик металлокомплексного катализа оказалось неэффективно для активации положения «3» кумаринового субстрата. Для реализации этой задачи нами разработаны новые полифункциональные бор- и свинецорганические реагенты, позволяющие в две-

четыре one-pot стадии проводить синтез различных 3-арилкумаринов, а также бензопирано- и изохинолинокумаринов.

Таким образом, представленная работа актуальна не только с точки зрения синтеза аналогов природных соединений, проявляющих важные биологические свойства, но и с позиции создания новых агентов C-N арилирования.

Цель работы. Разработка эффективных методологий арилирования производных кумаринов с применением арильных производных свинца.

Использование реакций восстановительного сочетания и каталитического кросс-сочетания с участием полифункциональных бор- и свинецорганических арилирующих агентов в синтезе новых флавоноидных производных, проявляющих противоопухолевую активность.

Научная и практическая ценность. Созданы новые полифункциональные бор- и свинецорганические реагенты, содержащие в *орто*-положении арильного фрагмента легко функционализируемые 2-бромметил-, 2-азидометил-, 2-метоксиметоксиметильные группы. Применение этих реагентов позволило синтезировать ряд новых 3- и 4-арилзамещенных кумаринов, а также тетрациклических бензопирано- и изохинолинокумаринов с использованием каскадных методологий (две-четыре one-pot стадии синтеза). Предложенный метод позволяет получать все вышеуказанные производные с хорошими/высокими выходами.

Исследована противоопухолевая активность ряда флавоноидных производных. Найдено несколько новых производных кумарина, проявляющих высокую цитотоксическую активность по отношению к опухолевым клеткам рака молочной железы человека HBL100.

Объекты исследований. Объектами исследования в работе являлись арилбороновые кислоты - $ArB(OH)_2$, триацетаты арилсвинца - $ArPb(OAc)_3$, 4-гидрокси- и 4-трифторметилсульфонилоксикумарины, а также продукты каталитического и восстановительного сочетания с их участием.

Методы исследования. В работе использовались традиционные методы органического синтеза, физико-химические методы исследования, включая ИК- и ЯМР-спектроскопию, а также колоночная и тонкослойная хроматография на силикагеле и элементный анализ.

На защиту выносятся положения, сформулированные в выводах.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены на Третьем Европейском конгрессе молодых химиков «YoungChem2005» (Ридзына, Польша, 2005 г), Международной конференции «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности» (Санкт-Петербург, 2006 г), 12- и 13-ой Нижегородской сессии молодых ученых. Естественнонаучная секция (Нижний Новгород, 2007, 2008), Международной конференции по металлоорганической и координационной химии ICOMCC (Нижний Новгород – Горицы – Нижний Новгород, 2008).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 5 статей и 7 тезисов докладов на международных и всероссийских научных конференциях.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Содержит 20 таблиц, 65 схем, 21 рисунок; список цитируемой литературы включает 167 наименования.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 06-03-32772, ФЦП №2007-3-1.3-22-01-584

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В работе развиты методологии синтеза тетрациклических изохроманокумаринов **A** и **B**, а также изо- и неофлавоноидных производных **C** - **E** исходя из 4-гидроксикумаринов и 4-трифторметилсульфонилкумаринов с применением новых полифункциональных бор- и свинецорганических арилирующих реагентов (схема 1). Все приведенные на схеме соединения являются ригидными аналогами природных Z- и E-стильбенов: комбретастатина А-4 и ресвератрола, проявляющих высокую противоопухолевую активность (рис. 1).

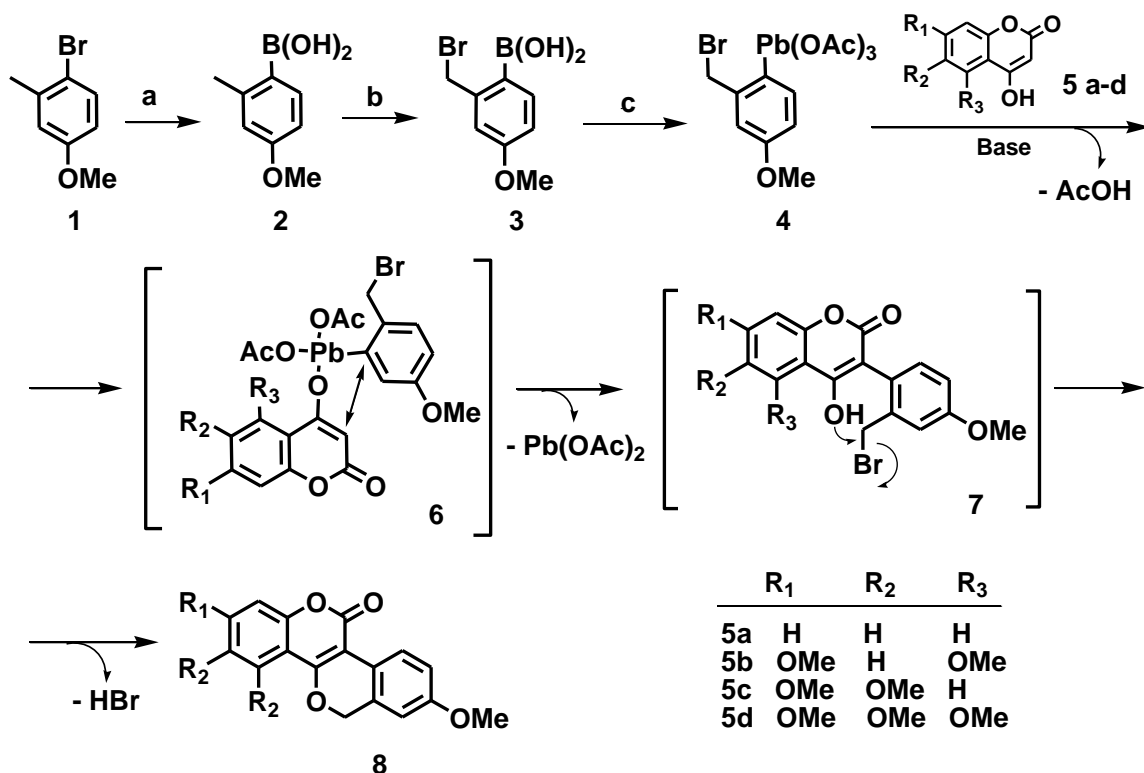


Схема 2. (a) BuLi/B(Oi-Pr)₃, HCl (10%); (b) пероксид бензоила/N-бромсукцинимид/CCl₄; (c) Pb(OAc)₄, кат. Hg(OAc)₂.

Последний подвергается спонтанному внутримолекулярному нуклеофильному замещению, что завершается образованием продукта аннелирования **8** (схема 2). Таким образом, предложенная методология позволяет синтезировать бензопиранокумарины с применением последовательности, включающей три стадии синтеза без выделения промежуточных соединений.

Эффективность арилирования с участием триацетатов арисвинца зависит от выбора основания.* Причины этих эффектов остаются до сих пор не ясными. Для оптимизации синтеза бензопиранокумаринов нами изучены реакции триацетата арисвинца **4** с природными кетолактонами **5a-d** в присутствии ряда оснований: пиридина, триэтиламина, N,N,N',N'-тетраметилгуанидина, 4-N,N-диметиламинопиридина, *орто*-фенантролина, а так же систем оснований пиридин – триэтиламин, пиридин – 4-N,N-диметиламинопиридин и *орто*-фенантролин – *трет*.бутилат калия. Показано, что наиболее эффективной оказалась бинарная система *орто*-фенантролин – *трет*.бутилат калия в соотношении 3:1, позволяющая синтезировать тетрациклы **8a-d** с суммарным выходом трех стадий 31-51% (рис. 2).

* A. Fedorov, et al., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5875; M.G. Moloney, et al., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 3407.

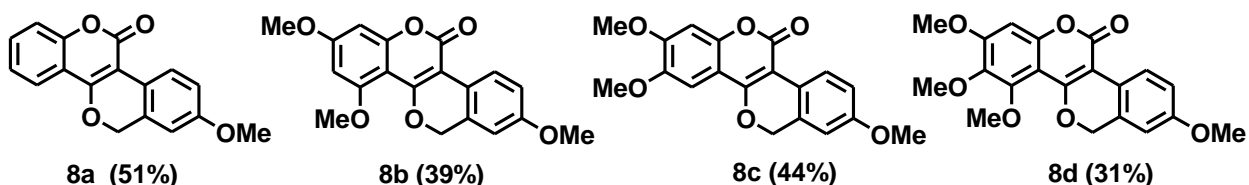


Рис. 2.

Вследствие невысокой устойчивости полиметоксизамещенных 2-(бромметил)арилбороновых кислот, нам не удалось получить соответствующие триацетаты арилсвинца, содержащие более одной метоксигруппы в ароматическом фрагменте. Поэтому для синтеза бензопиранокумаринов, содержащих полиалкокси и/или гидроксизамещенный бензопирановый фрагмент, нами использована синтетическая методология, предполагающая использование 2-(метоксиметоксиметил)арилзамещенных бороновых кислот **12a-d** (схема 3).

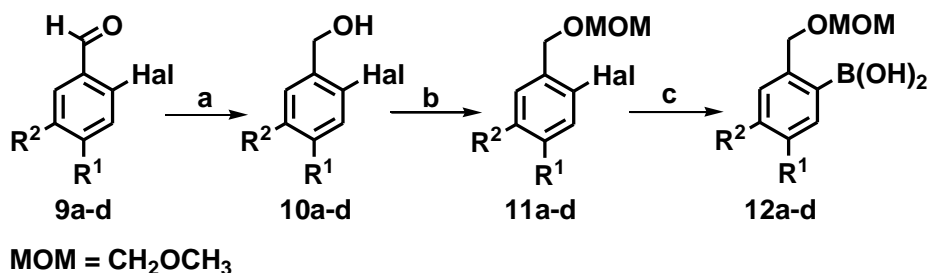


Схема 3. Реагенты и условия: (a) NaBH₄, ТГФ-МеОН-Н₂О, rt. (b) NaH, ClCH₂OCH₃, ТГФ, 50 °С, 4 ч (c) BuLi, B(Oi-Pr)₃, ТГФ, -78 °С, 1.5 ч; rt, 15 ч; Na₂CO₃ (разб.).

Таблица 1. Синтез соединений **10a-d**, **11a-d** и **12a-d**

N°	Hal	R ¹	R ²	Выход, %
10a	I	OBn	OMe	91
10b	Br	OMe	OMe	97
10c	Br	OH	OMe	69
10d	Br	OMe	OH	78
11a	I	OBn	OMe	65
11b	Br	OMe	OMe	81
11c	Br	OMOM	OMe	38
11d	Br	OMe	OMOM	36
12a	-	OBn	OMe	61
12b	-	OMe	OMe	55
12c	-	OMOM	OMe	38
12d	-	OMe	OMOM	41

Эти соединения получены из соответствующих 2-галогензамещенных бензальдегидов с хорошими выходами (схема 3, таблица 1).

Для синтеза тетрациклических бензопиранокумаринов рассмотрены два различных маршрута превращений арилбороновых кислот **12a-d**. В соответствии с первым из них защитная метоксиметильная группа удалялась с применением кислотного гидролиза в ацетоне, что приводило к образованию промежуточных 2-(хлорметил)арилбороновых кислот **14a,b**, которые подвергались спонтанной циклизации с образованием бензоксиборольных производных **15a,b** (схема 4), не активных в реакциях арирования.

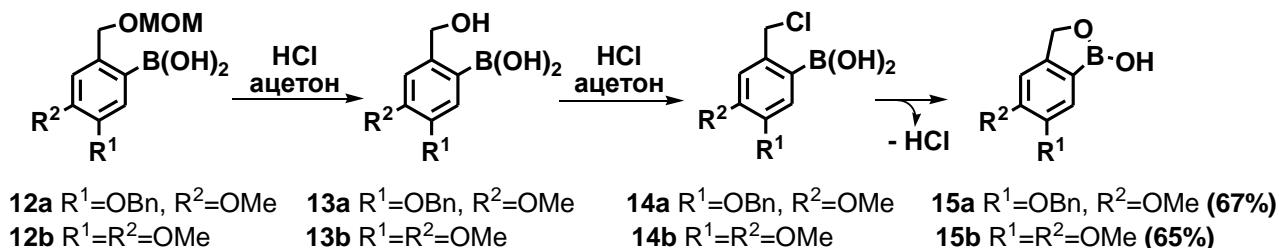


Схема 4

При использовании второго подхода, арилбороновые кислоты **12a-d** превращались в MOM-содержащие триацетаты арилсвинца **16a-d**, которые без выделения вступали в реакции с 4-гидроксикумаринами **5a-c** в присутствии пиридина как основания (схема 5), что позволило получить десять новых изофлавоноидных производных **18a-c**, **19a-c**, **20a,b** и **21a,b** с хорошими выходами.

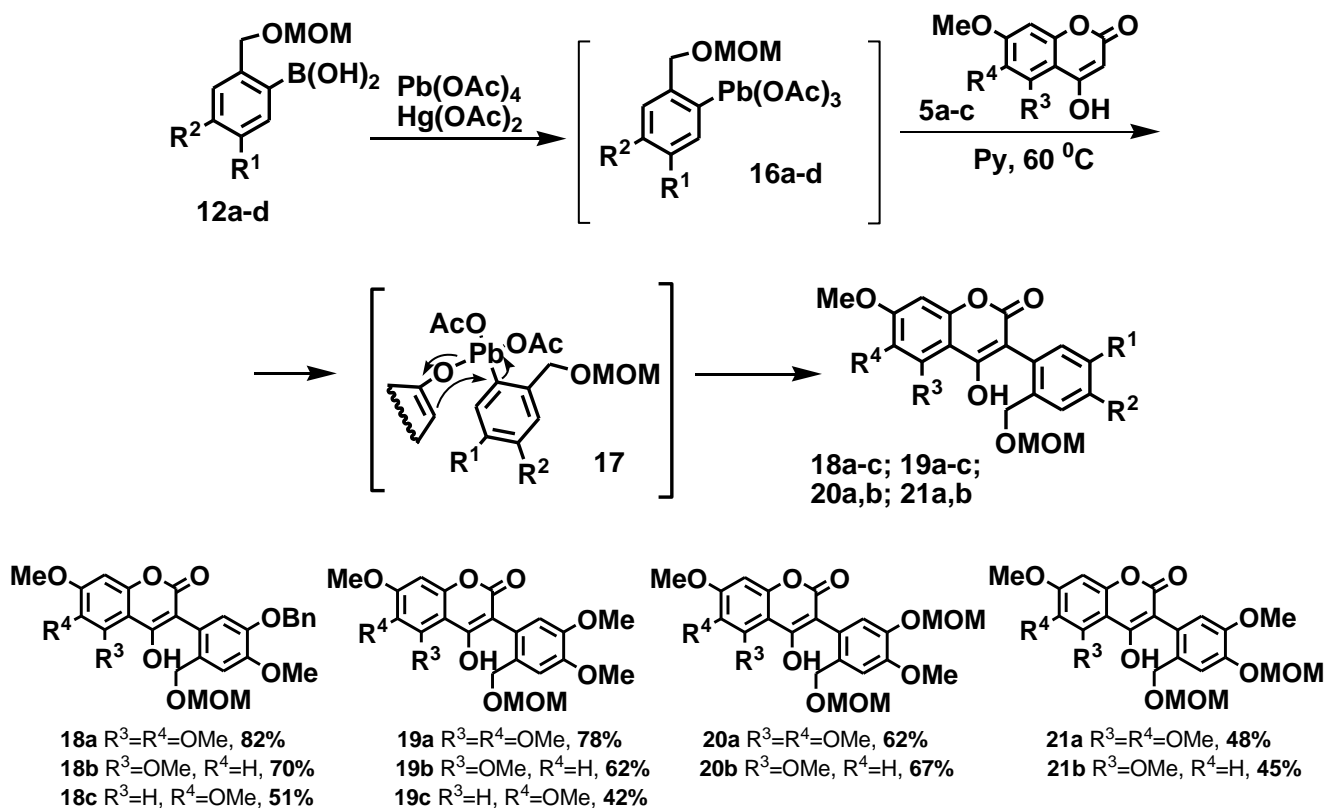


Схема 5.

Изофлавоноиды **18c** и **19c**, синтезированные исходя из 4-гидрокси-6,7-диметоксикумарина **5c**, выделены с меньшими выходами по сравнению с их аналогами **18a,b**, **19a,b** полученными исходя из 5,7-диметокси- и 5,6,7-триметоксикумаринов **5a,b**. Очевидно, в субстратах **5a,b** метоксигруппа, находящаяся в положении «5» кумаринового кольца, может координироваться на атом свинца, способствуя тем самым, акту восстановительного сочетания, и одновременно ослабляя связь Pb-O (свинец-субстрат), вытесняя кумариновый фрагмент из координационной сферы гетероатома (рис. 3).

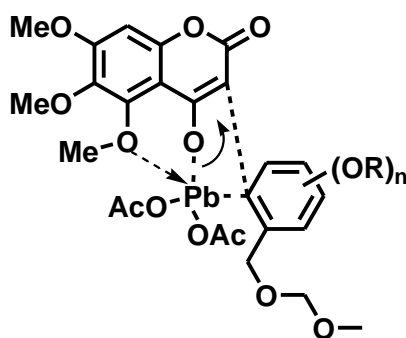


Рис. 3.

4-Гидрокси-6,7-диметоксикумарин **5c**, не обладая такими координационными возможностями, может образовывать чрезмерно устойчивый ковалентный интермедиат **17**, что может привести к снижению выходов целевых продуктов.

Удаление метоксиметильных фрагментов в соединениях **18-20** в условиях кислотного гидролиза в ацетоне привело к образованию тетрациклических производных **25-27** с хорошими выходами (схема 6).

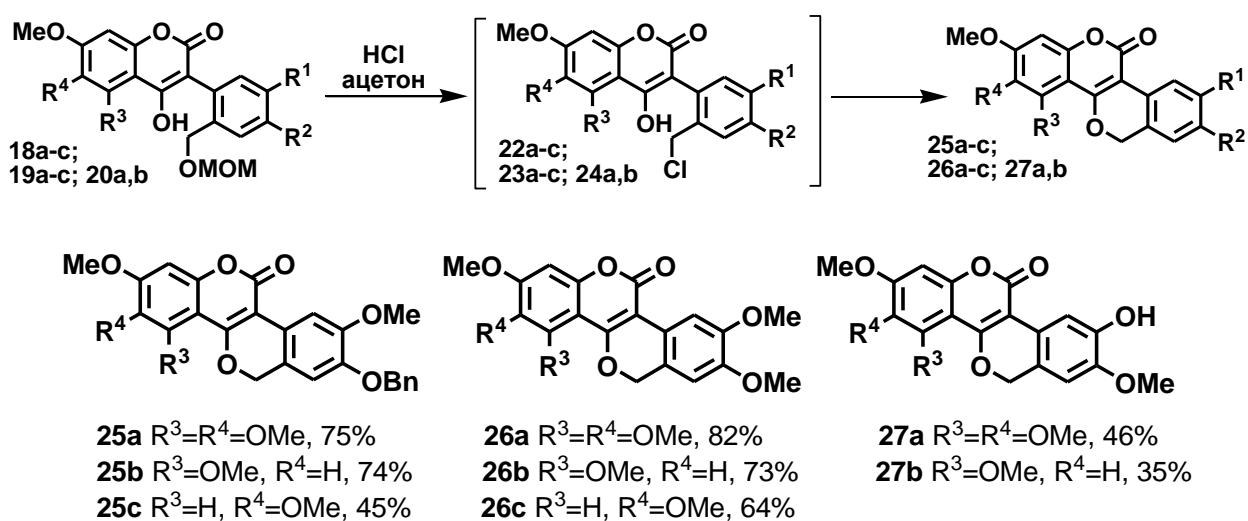


Схема 6.

Эта методология позволяет провести три каскадных стадии синтеза бензопиранокумаринов (удаление защитной группы, галогенирование бензилового спирта и аннелирование).

Реакции изофлавоноидов **21a,b** с концентрированными HCl или HBr в ацетоне приводят только к 3-[4'-гидрокси-5'-метокси-2'-(гидроксиметил)]хроменонам-2 **29a,b** (рис. 4). Тетрациклические бензопиранокумарины в этом случае синтезировать не удалось.

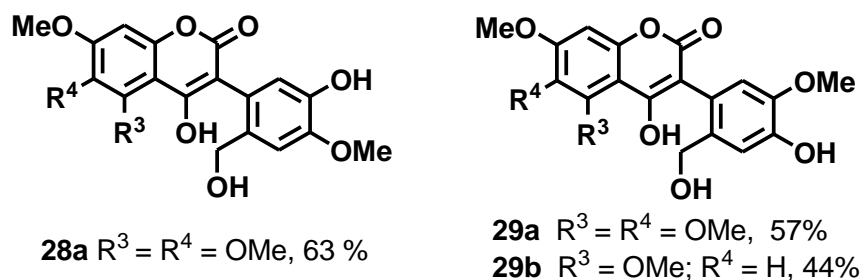


Рис. 4.

С другой стороны, реакции с изофлавоноидами **18-20** также могут приводить к продуктам, изоструктурным соединениям **29a,b**. Так, при действии на изофлавоноид **20a** разбавленной HCl (15-20%) в ацетоне был получен соответствующий 3-[2'-(гидроксиметил)арил]хроменон-2 **28a** с выходом 63% (рис. 4).

Изучена цитотоксическая активность полученных соединений по отношению к опухолевым клеткам молочной железы человека HBL100. Показано, что соединения **26b** и **29b** демонстрируют значительную цитотоксическую активность (IC₅₀* (μM) = 6.31 ± 0.32 и 10.09 ± 0.50 соответственно).

2. Реакции восстановительного сочетания 2-(метоксиметоксиметил)арильных триацетатов свинца с фенолами

Триацетаты 2-(метоксиметоксиметил)арилсвинца демонстрируют высокую эффективность при арилировании 4-гидроксикумаринов. В связи с этим было решено протестировать эти полифункциональные реагенты в реакциях с другим типом субстратов.

* Концентрация вещества, соответствующая 50%-ной выживаемости клеток

2-(Метоксиметоксиметил)арильные триацетаты свинца получаемые *in situ* из соответствующих арилбороновых кислот могут выполнять роль эффективных С-арилирующих агентов для фенолов.

Показано, что при арировании 3,5-диметокси- и 3,4,5-триметоксифенолов **30a,b** выходы продуктов моно-арилирования составляют от 31 до 65 % (соотношение арилирующий агент – фенол 1.1 : 1). В реакциях с β -нафтолом **31** целевой продукт получен с выходом 98% (схема 7, таблица 2). При попытке провести диарилирование 3,4,5-триметоксифенола (соотношение арилирующий агент – фенол 2.5 : 1), выделить 2,6-диарилфенол в индивидуальном виде не удалось.

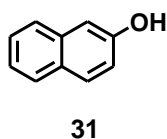
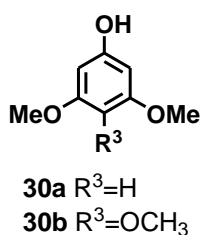
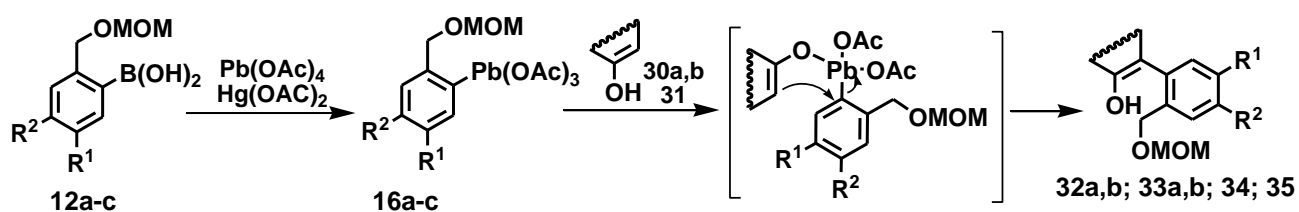


Таблица 2. Синтез соединений 32-34.

№	R^1	R^2	R^3	Выход, %
32a	OCH_3	OBn	H	31
32b	OCH_3	OBn	OCH_3	65
33a	OCH_3	OCH_3	H	45
33b	OCH_3	OCH_3	OCH_3	47
34	$OMOM$	OCH_3	OCH_3	62

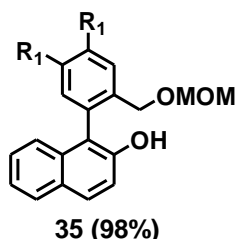
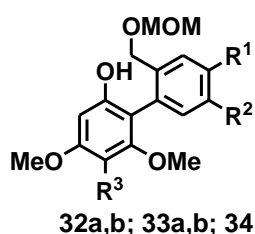


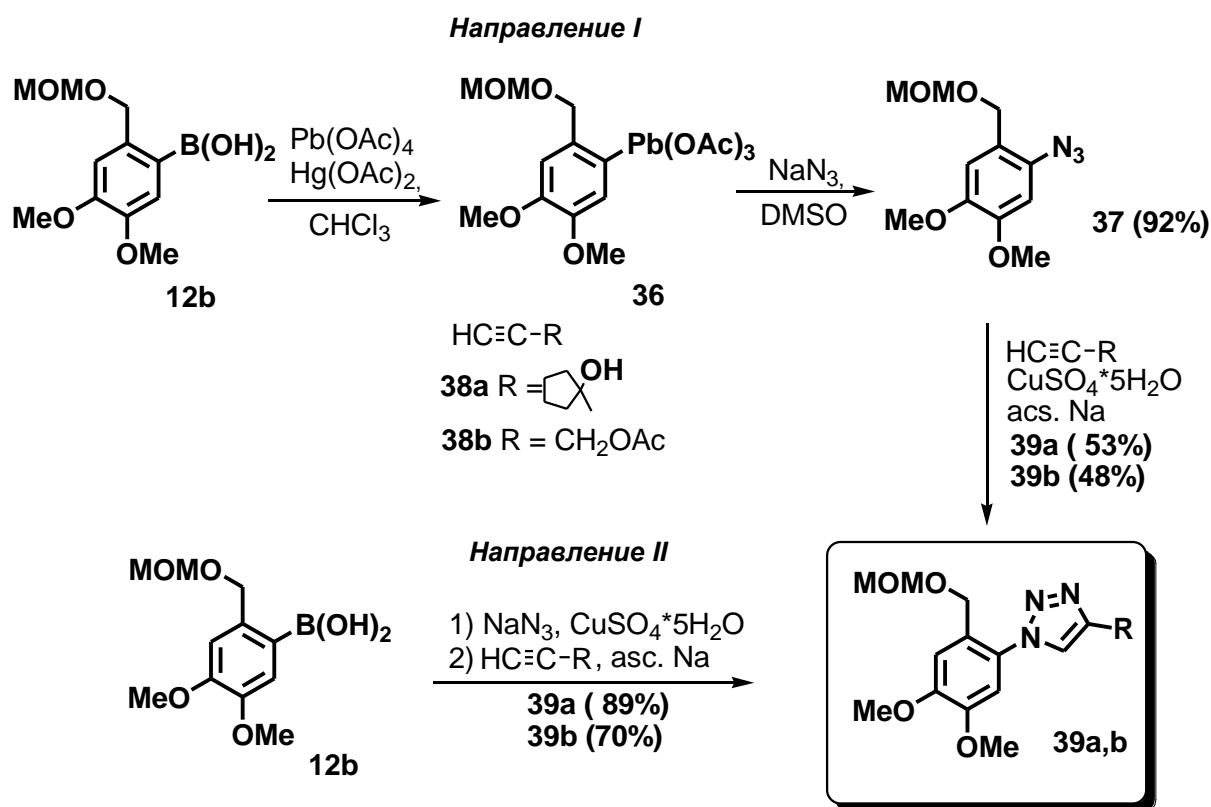
Схема 7.

Нами сделаны попытки осуществить энантиоселективное арирование нафтола-2 с применением 2-(метоксиметоксиметил)арильного триацетата свинца **16b** в присутствии хиральных оснований: никотина, спартеина, бруцина и системы BuLi – бруцин. Во всех случаях энантиоселективность реакций не превышала 7%.

3. Использование 2-(метоксиметил)арилбороновых кислот в синтезе азолсодержащих производных

Арилазолы обладают широким спектром фармакологических свойств, в том числе анти-ВИЧ, антибактериальной и антигистаминной активностью*. Нами рассмотрена возможность применения новых арилбороновых кислот **12a-d** для синтеза соответствующих арилазольных производных.

Полученный *in situ* из арилбороновой кислоты **12b** триацетат 4,5-диметокси-2-(метоксиметоксиметил)фенилсвинца **36**, реагирует с NaN_3 , приводя к 4,5-диметокси-2-(метоксиметоксиметил)фенилазиду **37** с выходом 92 % (схема 8).



Соединение **37** вступает в реакцию [3+2] диполярного циклоприсоединения с терминальными алкинами **38a,b** в присутствии 7% CuSO_4 и 70% аскорбата натрия в эмульсии ТГФ-вода (1:1), что завершается образованием 1,4-триазолов **39a,b** с выходами 53 и 48% соответственно (схема 8, направление I).

* M. Meldal et al. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952., V.D. Bok et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51-68.

В 2007 году установлено*, что реакции арилбороновых кислот с NaN₃ в присутствии каталитических количеств солей меди (II) приводят к соответствующим арилазидам.

Нами показано, что 4,5-диметокси-2-(метоксиметоксиметил)фенилбороновая кислота **12b** взаимодействуют с азидом натрия в присутствии 10% CuSO₄×5H₂O с образованием арилазида. Последний, без выделения, *in situ* реагирует с терминальными ацетиленами **38a,b** в присутствии 30% аскорбата натрия, что приводит к азолам **39a,b** с выходами 89 и 70% соответственно (схема 8, направление II).

Таким образом, при сравнении двух подходов, представленных на схеме 8, для получения арилазольных производных, следует отдать предпочтение последней методологии, предполагающей азидирование арилбороновых кислот.

4. Использование 2-(азидометил)арилбороновых кислот в синтезе соединений кумаринового ряда

К настоящему времени известны всего три арилбороновых кислоты, содержащих азидную группу в боковой цепи ароматического фрагмента[†], что обусловлено отсутствием удобных методов синтеза этих производных.

Нами синтезированы новые 2-(азидометил)арилбороновые кислоты **40a,b** по реакциям нуклеофильного замещения 2-(бромметил)арилбороновых кислот **3a,b** с азидом натрия в эмульсии ТГФ – вода. Соединения **40a,b** выделены с выходами 61 и 63% соответственно (схема 9).

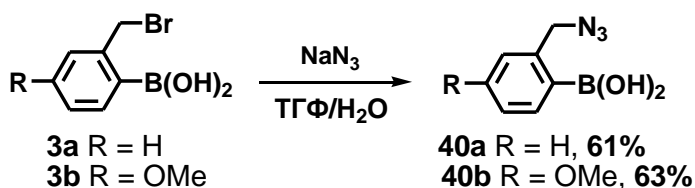


Схема 9.

* Ch.-Zh. Tao, X. Cui, J. Li, A.-X. Liu, L. Liu, Q.-X. Guo. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 3525.

[†] S.I. Sviridov, et al., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2639.

Полученные бороновые кислоты **40a,b** идентифицированы с применением методов спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{11}B , а также ИК-спектроскопии.

4.1. Синтез азидсодержащих изофлавоноидных соединений

2-(Азидометил)-4-метоксифенилбороновые кислоты **40a,b** легко взаимодействуют с $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ в присутствии каталитических количеств $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, приводя к триацетату арилсвинца **41a,b** который без выделения реагирует с 4-гидроксикумарином в присутствии пиридина, что завершается образованием 3-арилкумаринов **43a,b** и **44a-d** с выходами 45-68% (схема 10, табл. 3). Во всех реакциях образовались только продукты моно-арилрования.

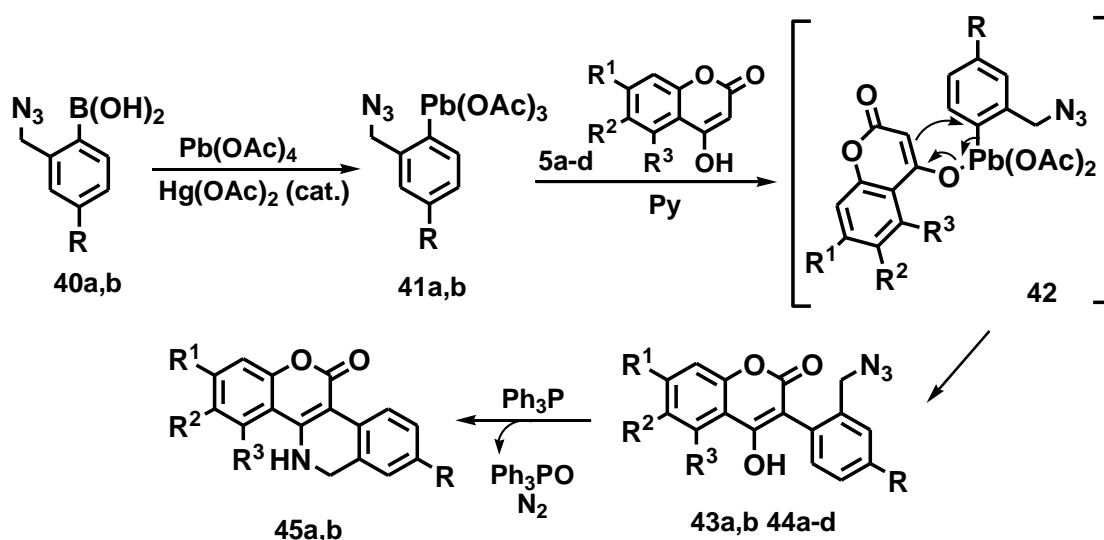


Схема 10.

Таблица 3. Выходы соединений **43-45**.

	R	R ¹	R ²	R ³	Выход (%)
43a	H	H	H	H	45
43b	H	OMe	OMe	H	51
44a	OMe	H	H	H	68
44b	OMe	OMe	OMe	H	44
44c	OMe	OMe	H	OMe	62
44d	OMe	OMe	OMe	OMe	62
45a	H	H	H	H	21
45b	H	OMe	OMe	H	15

Восстановление *in situ* азидного фрагмента в изофлавоноидных производных **44a,b** трифенилфосфином приводит к соответствующим изохинолинокумарином **45a,b** с выходами 21 и 15% (табл. 3). Синтез этих соединений предполагает

проведение последовательности из четырех one-pot реакций, а именно, получение арилирующего агента, стадия восстановительного сочетания, реакция Штаудингера, реакция Аза-Виттига и перегруппировка имида в енамин.

4.2. Синтез азидсодержащих неофлавоноидных соединений

Региоселективность реакций, представленных на схеме 10, а также природа получающихся продуктов показывают, что в применяемых арилирующих агентах реакционный центр на ароматическом фрагменте, присоединенном непосредственно к атому бора или свинца в соединениях **40a,b** и **41a,b**, более активен по сравнению с *орто*-бензильным электрофильным центром (Рис. 5а).

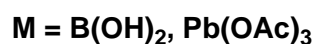
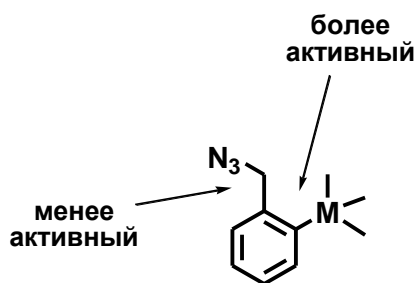
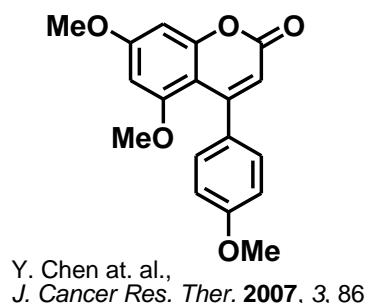


Рис. 5а.



Y. Chen et al.,
J. Cancer Res. Ther. **2007**, 3, 86

Рис. 5б.

Это наблюдение побудило нас исследовать поведение 2-(азидометил)арилбороновых кислот в реакциях Сузуки-Мияура с целью синтеза азидсодержащих аналогов природных 4-арилкумаринов (Рис. 5б). Известно, что азидная группа может подвергаться различным превращениям в присутствии переходных металлов.* Однако, реакции кросс-сочетания 4-трифторметилсульфонилгидрокси-кумаринов **46a-c** с арилбороновой кислотой **40b** в присутствии каталитических количеств $Pd(dppf)Cl_2$ (0.05 экв.), K_3PO_4 (2 экв.) и Bu_4NBr (0,1 экв.) в MeCN приводит к неофлавоноидным производным **47a-c** с хорошими выходами (схема 11, таблица 4).

* E. F. V. Scriven, K. Turnbull. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 297.

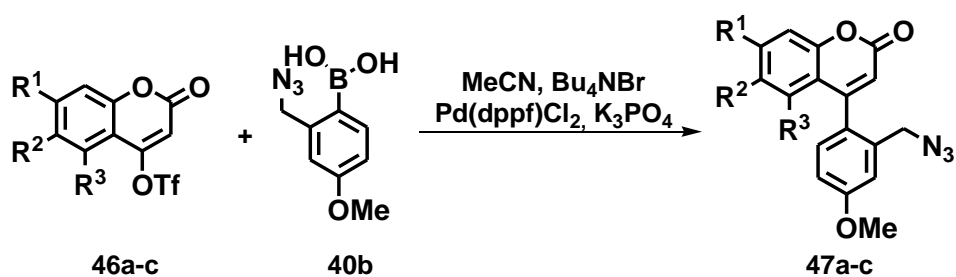


Схема 11.

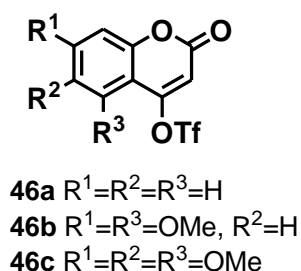


Таблица 4. Выходы соединений **47**.

	R^1	R^2	R^3	Выход (%)
47a	H	H	H	58
47b	OMe	H	OMe	74
47c	OMe	OMe	OMe	82

Реакции кросс-сочетания проводили в мягких условиях при температуре не выше 40-45°C, так как при более высоких температурах происходит образование побочных продуктов, которые не удалось идентифицировать.

4.3. Синтез азолсодержащих изо- и неофлаваноидных соединений

Изо- и неофлаваноидные производные **44a-d** и **47a-c**, содержащие в своем составе азидную группу в бензильном положении ароматического кольца, легко вступают в реакцию [3+2] диполярного циклоприсоединения с терминальными алкинами в присутствии каталитических количеств CuSO_4 и аскорбата натрия в эмульсии ТГФ- H_2O .

Так, в реакциях алкинов с 3-арилкумаринами **44a-d** получены соответствующие триазольные производные **48-50** (схема 12, таблица 5). Используемая методология позволила синтезировать исключительно 1,4-региоизомеры, содержащие в азольном фрагменте арильные, алкильные, гидроксилсодержащие, эфирные и сложноэфирные фрагменты.

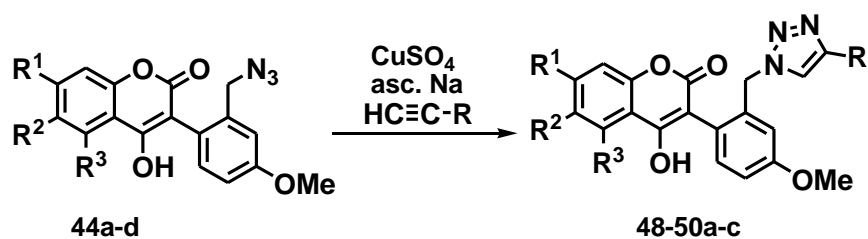




Схема 12.

Таблица 5. Выходы продуктов 48-50.

	R	R ¹	R ²	R ³	Выход (%)
48a	Pr	H	H	H	62
48b	Ph	H	H	H	84
48c	OEt	H	H	H	61
49a	Pr	OMe	H	OMe	96
49b		OMe	H	OMe	95
49c	CH ₂ OAc	OMe	H	OMe	98
50a	Pr	OMe	OMe	OMe	95
50b		OMe	OMe	OMe	47
50c	OEt	OMe	OMe	OMe	97

Все соединения **48-50a-c** синтезированы с выходами 47-98% (схема 12, таблица 4).

4-(2-азидометил)арилкумарины **47a-c**, демонстрируют практически такую же реакционную способность в реакциях [3+2] циклоприсоединения, катализируемых солями меди, как и их изофлаваноидные аналоги **44a-d** (схема 13, таблица 6).

1,4-триазолы **51-53a-c** получены с хорошими - высокими выходами (схема 13, табл. 5), независимо от количества метокси-групп в кумариновом субстрате и природы заместителя в терминальном ацетилене.

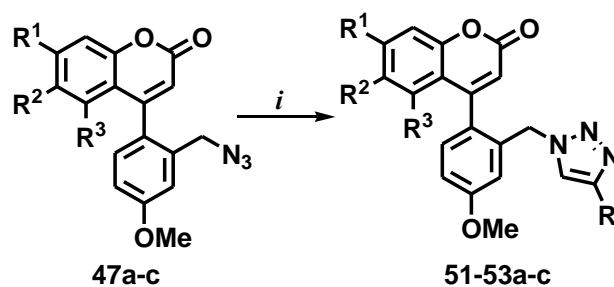


Схема 13. *i*) терминальный ацетилен (1.5 эквив.), CuSO_4 (0.07 эквив.), Asc.Na (0.2 эквив.), ТГФ/ H_2O (1:1).

Таблица 6. Выходы соединений **51-53**.

	R	R ¹	R ²	R ³	Выход (%)
51a	CH_2OAc	H	H	H	71
51b		H	H	H	85
51c	Pr	H	H	H	86
52a	CH_2OAc	OMe	H	OMe	91
52b		OMe	H	OMe	47
53a	CH_2OAc	OMe	OMe	OMe	85
53b		OMe	OMe	OMe	73
53c	Pr	OMe	OMe	OMe	49

4.4. Реакции 2-(азидометил)-4-метоксифенилбороновой кислоты с терминальными алкинами в присутствии сульфата меди (II)

Нами изучена реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-(азидометил)арилбороновой кислоты с терминальными алкинами. Этот тип реакций может явиться удобным способом синтеза арилбороновых кислот, содержащих 1,4-замещенный триазольный фрагмент в боковой цепи ароматического кольца. Действительно, использование 10% CuSO_4 в качестве катализатора позволило синтезировать триазолсодержащие арилбороновые кислоты с выходами 71-75% (схема 14, табл. 6).

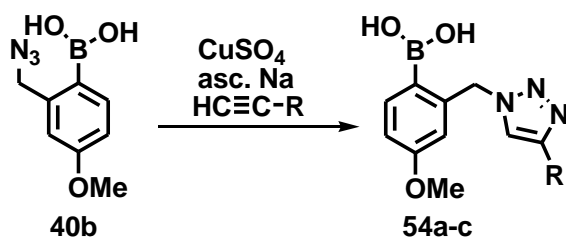


Схема 14

Таблица 6. Выходы соединений **54**.

	R	Выход (%)
54a	CH_2OAc	73
54b		75
54c	Pr	71

Арилбороновые кислоты **54a-c** с легкостью вступают в реакцию Сузуки с трифлатами кумаринов (схема 15) с образованием азолсодержащих неофлавоноидных соединений **51a-c** (схема 15).

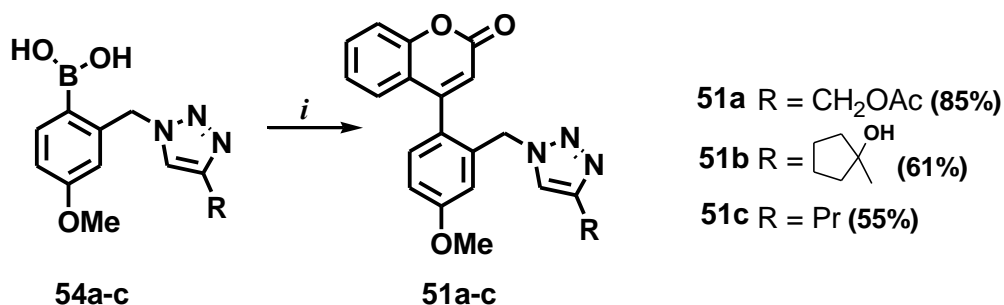


Схема 15.: *i*) **46a** (1.0 эквив.), Pd(dppf)Cl₂ (0.05 эквив.), K₃PO₄ (3.0 эквив.), Bu₄NBr (0.1 эквив.), MeCN, 80 °С.

Выходы продуктов сочетания **51a-c** составили 85%, 61% и 55% соответственно.

Таким образом, 2-(азидометил)-4-арилбороновые кислоты являются эффективными реагентами для синтеза изо- и неофлавоноидных соединений, содержащих триазольный фрагмент.

Выводы

1. Разработаны новые полифункциональные бор- и свинецорганические реагенты, содержащие 2-(бромметил)арильные, 2-(азидометил)арильные, 2-(метоксиметоксиметил)арильные фрагменты.
2. Применение новых арилирующих агентов позволило синтезировать с хорошими – высокими выходами различные классы флавоноидных производных, а именно:
 - а) тетрациклические [4,3-с]бензопирано- и дигидроизохинолинокумарины, а также 3-[2'-(метоксиметоксиметил)арил]-, 3-[2'-(азидометил)арил]- и 3-[1*H*-1'',2'',3''-триазол-1-ил-метиларил]кумарины селективным арилированием 4-гидроксикумаринов в положение «3» кумаринового скелета с применением полифункциональных свинецорганических реагентов.
 - б) 4-[2'-(азидометил)арил]- и 4-[2'-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил-метил)арил]кумарины по реакции Сузуки – Мияура с применением новых полифункциональных арилбороновых кислот с выходами 58-85%.

3. Найдено, что некоторые из синтезированных в работе производных кумаринов обладают значительной цитотоксической активностью (IC_{50}) по отношению к клеткам рака молочной железы человека HBL100.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. *M.I. Naumov, O.G. Ganina, A.S. Shavirin, I.P. Beletskaya, J.-P. Finet, A.Yu. Fedorov.* Polyfunctionalized Aryllead Triacetate in the Cascade Synthesis of Tetracyclic Isochromanocoumarin-Type Compounds. // *Synthesis*. 2005. N. 7. P. 1178-1182.
2. *О.Г. Ганина, С.Г. Замотаева, М.А. Носарев, О.В. Косенкова, М.И. Наумов, А.С. Шавырин, Ж.-П. Фине, А.Ю. Федоров.* 2-(Азидометил)фенилбороновая кислота в синтезе изохинолиновых производных. // *Изв. АН. Сер. хим.*, 2005. Вып. 7. С. 1560-1565.
3. *А.Ю. Федоров, Ж.-П. Фине, О.Г. Ганина, М.И. Наумов, А.С. Шавырин.* Реакции восстановительного сочетания с участием полифункциональных висмут- и свинецорганических арилирующих агентов в синтезе бензопирановых производных. // *Изв. АН. Сер. хим.*, 2005. Вып. 11. С. 2520-2529.
4. *M.I. Naumov, S.A. Sutirin, A.S. Shavyrin, O.G. Ganina, I.P. Beletskaya, V. Bourgarel-Rey, S. Combes, J.-P. Finet, A.Yu. Fedorov.* Cascade Synthesis of Polyoxygenated 6H,11H-[2]Benzopyrano-[4,3-c][1]benzopyran-11-ones. // *J. Org. Chem*. 2007. V. 72. P. 3293-3301.
5. *M.I. Naumov, A.V. Nuchev, N.S. Sitnikov, Yu.B. Malysheva, A.S. Shavyrin, I.P. Beletskaya, A.E. Gavryushin, S. Combes, A.Yu. Fedorov.* 2-(Azidomethyl)arylboronic acids in the synthesis of coumarin-type compounds // *Synthesis*. 2009. N. 10. P. 1673-1682.
6. *M. Naumov, S. Sutirin, A. Fedorov.* Reductive coupling reactions of polyfunctionalized organolead arylation reagent in the synthesis of benzopyran derivatives. // *Abstracts of Third European Congress of Young Chemists "YoungChem 2005"*. Rydzyna, Poland. 2005. P. 67.

7. **M.I. Naumov, S.A. Sutirin, A.Yu. Fedorov.** Reductive coupling reactions in the synthesis of the tetracyclic isochroman-type compounds using polyfunctionalized organolead derivatives. // Abstracts of International Conference on Organic Chemistry “Organic Chemistry since Butlerov and Beilstein until Present”. Saint-Peterburg. 2006. P. 435.
8. **A.Yu. Fedorov, O.G. Ganina, M.I. Naumov, J.-P. Finet, I.P. Beletskaya.** Elaboration of new pathway to isoquiniline compounds via organolead-mediated C-arylation reactions. // Abstracts of International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (CNCH-2006)». Kharkiv. 2006. P. 64.
9. **М.И. Наумов, С.А. Сутырин.** Каскадный синтез поликислородзамещенных 6H,11H-[4,3-c][1]бензопиранонов-11. // Материалы XII Нижегородской Сессии Молодых Ученых. Естественнонаучная секция. Нижний Новгород. 2007. С. 169-170.
10. **A.Yu. Fedorov, M.I. Naumov, O.G. Ganina, S.A. Sutirin, I.P. Beletskaya, S. Combes, J.-P. Finet.** Cascade Synthesis of Benzopyrano-, Benzopyranono- and Isoquinolinocoumarins Using Organolead-Mediated Arylation-Annulation Sequence of Reactions. // Abstracts of 15th European Symposium on Organic Chemistry. Dublin. 2007. P. 156.
11. **М.И. Наумов, А.В. Нючев, Н.С. Ситников.** Синтез новых изо- и неофлавоноидных производных. // Материалы XIII Нижегородской Сессии Молодых Ученых. Естественнонаучная секция. Нижний Новгород. 2008. С. 169-170.
12. **M. Naumov, A. Nyuchev, A. Fedorov, A. Shavirin.** Polyfunctionalized heteroatomic arylation agent in the synthesis of flavonoid compounds. // Abstracts of International Conference on Organometallic and Coordination Chemistry. Nizhny Novgorod – Goritsy - Nizhny Novgorod. 2008. P. Y1.

Автор выражает благодарность за ценные научные консультации и помощь академику РАН Белецкой И.П. (МГУ им. М.В. Ломоносова), проф. Фине Ж.-П. (Университет Прованса, Франция), к.х.н. Шавырину А.С. (ИМХ им. Г.А. Разуваева РАН); к.х.н. Дрэгичу А.И и фирме «ДАЛХИМ».