

На правах рукописи

Прядина Марина Валерьевна

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
2-АРИЛМЕТИЛИДЕН- И 2-ЭТОКСИМЕТИЛИДЕН-
3-ОКСО-3-ФТОРАЛКИЛПРОПИОНАТОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

ЕКАТЕРИНБУРГ 2007

Работа выполнена в лаборатории фторорганических соединений Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук.

- Научный руководитель: доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник
Бургарт Янина Валерьевна
- Научный консультант: доктор химических наук, профессор
Салютин Виктор Иванович
- Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Моржерин Юрий Юрьевич
Уральский государственный технический университет - УПИ, г. Екатеринбург
кандидат химических наук, доцент
Усачев Борис Иванович
Уральский государственный университет, г. Екатеринбург
- Ведущая организация: ***Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН***
г. Москва

Защита состоится « 19 » февраля 2007 года в 15 ч на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 в Уральском государственном техническом университете по адресу: Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус УГТУ-УПИ, аудитория Х-420.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, Екатеринбург К-2, Уральский государственный технический университет, учёному секретарю совета, тел. (343) 375-45-74, факс (343) 375-41-35.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральского государственного технического университета.

Автореферат разослан « 19 » января 2007 года.

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук, с.н.с.

Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. 3-Оксоэфирь являются уникальными соединениями, способными генерировать самые различные классы органических веществ, в том числе обладающие комплексом практически полезных свойств. Так, их гетероциклические производные используются в качестве лекарственных средств (амидопирин, акрихин, витамин В₁, метилурацил, нифедипин и т.д.), открыто-цепные - как азокрасители, экстрагенты металлов, селективные катализаторы полимеризации и поликонденсации, лиганды для получения металлхелатов.

Введение атомов фтора в 3-оксоэфирь приводит к изменению их физико-химических свойств, реакционной способности, биологической активности, других важных в практическом и теоретическом отношении характеристик. В ряде случаев наличие атомов фтора в производных 3-оксоэфирь определяет повышение биологической и каталитической активности, устойчивости к агрессивным средам или приводит к появлению новых аспектов применения.

Особого внимания заслуживают функционализированные 3-оксо-3-фторалкилпропионаты. Одними из таких соединений являются 2-метилен-3-оксо-3-фторалкилпропионаты, имеющие при С=С связи группы различного характера. При этом, варьируя заместитель при С=С связи, можно оказывать влияние на реакционную способность 3-оксопропионатов. 2-Арилметилен- и 2-этоксиметилен-3-оксопропионаты занимают достойное место в органическом синтезе, в то время как сведения о фторалкилсодержащих аналогах весьма ограничены.

Целью работы является получение 2-арилметилен- и 2-этоксиметилен-3-оксо-3-фторалкилпропионатов и изучение их синтетических возможностей в реакциях с нуклеофильными реагентами.

Научная новизна. Обнаружено отличительное поведение фторалкил- и пентафторфенилзамещенных 3-оксопропионатов и 2,4-диоксобутаноатов в реакциях с альдегидами. При этом показано, что фторалкилсодержащие эфиры способны образовывать производные тетрагидропирана за счет циклизации по фторацильному заместителю, а пентафторфенилсодержащие эфиры - полиядерные оксагетероциклы в результате циклизации с участием *орто*-атома фтора пентафторфенильного заместителя.

Установлено, что для 2-арилметилен-3-оксо-3-фторалкилпропионатов наиболее типично региоселективное циклоприсоединение диаминов по фторацильновинильному фрагменту, но обнаружена и возможность альтернативной циклизации по алкоксикарбонилвинильному остатку. 2-Арилметилен-3-оксо-3-фторалкилпропионаты в реакциях с диаминами проявляют склонность к *ретро*-распаду.

Показано, что для 2-этоксиметилен-3-оксо-3-фторалкилпропионатов при взаимодействии с нуклеофильными реагентами основным процессом является конденсация по этоксиметиленовому заместителю. При этом в реакциях с α - и *гем*-диаминами осуществляется дальнейшая циклизация по фторацильному остатку с образованием производных пиразола и пиримидина, в то время как 1,2- и 1,4-диамины конденсируются со второй молекулой эфира, давая открыто-цепные производные.

Практическая значимость. Развита методика синтеза 2-арил(этоксид)метилиден-3-оксо-3-фторалкилпропионатов. Разработаны способы получения функционализированных гетероциклов ряда пирана, пиразола, пиримидина, азолопиримидина, азинопиримидина, представляющих интерес для изучения их биологической активности. Получены новые открыто-цепные и гетероциклические лиганды-комплексообразователи, способные связывать катионы переходных металлов. Из ряда соединений, отданных на испытания противовирусной и туберкулостатической активности, выявлены вещества, проявившие активность по отношению к вирусам гриппа и микобактериям туберкулеза.

Апробация работы и публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 7 статей в ведущих журналах, 3 статьи в сборниках и 14 тезисов докладов. Основные результаты диссертации доложены на Молодежной научной школе "Органическая химия XX века" (Звенигород, 2000), Международной конференции "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов" (Москва, 2001), Международной конференции "Кислород- и серосодержащие гетероциклы" (Москва, 2003), Международной конференции по химии азотсодержащих гетероциклов *CNH-2003* (Украина, Харьков, 2003), Молодежных научных школах-конференциях по органической химии (Екатеринбург, 2000, 2002, 2004; Новосибирск, 2001), XX Украинской конференции по органической химии (Одесса, 2004), 7-ом Международном семинаре МНТЦ (Екатеринбург, 2004), XXII Международной Чугаевской конференции по координационной химии (Кишинев, 2005).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 05-03-32384), государственной поддержке ведущих научных школ (грант № 9178.2006.3).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим объемом 188 страниц состоит из введения, литературного обзора, 3 глав исследований автора, выводов, экспериментальной части, приложения. Работа содержит 266 ссылок на литературные источники и 23 таблицы.

Автор выражает благодарность академику Чупахину О.Н. за внимание и помощь в работе.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез и строение 2-метилиден-3-оксо-3-фторалкилпропионатов

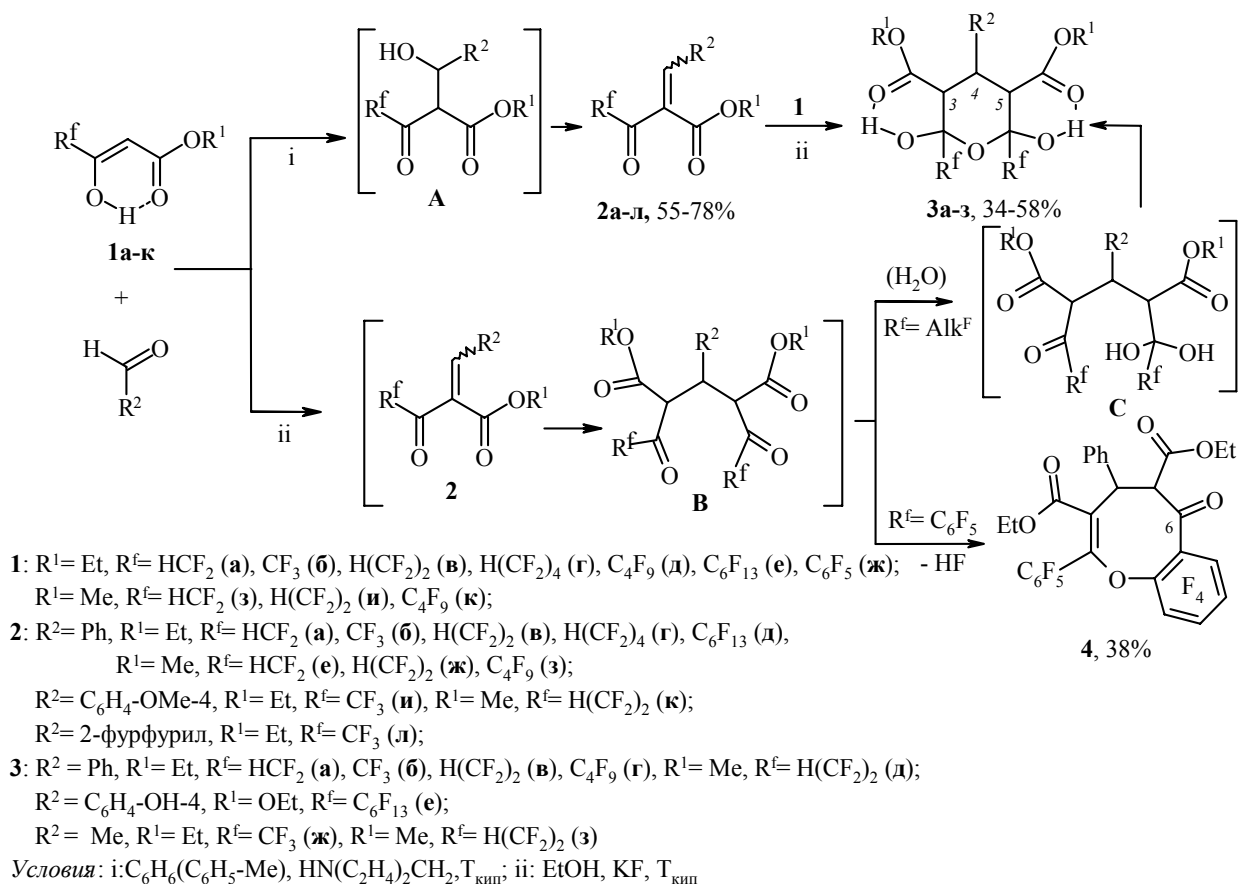
1.1. Получение 2-арилметилиден-3-оксо-3-фторалкилпропионатов. Реакции фторированных 3-оксоэфиров и их аналогов с альдегидами

Нами получен ряд алкиловых эфиров 2-арилметилиден-3-оксо-3-полифторалкилпропионовых кислот **2а-л** реакцией 3-оксо-3-фторалкилпропионатов **1а-г,е,з-к** с альдегидами в условиях конденсации Кневенагеля (кипячение в апротонных растворителях в присутствии пиперидина в качестве катализатора в течение 6-8 ч, с азеотропной отгонкой образующейся в ходе реакции воды).

При изменении условий, а именно при кипячении в этаноле в присутствии основания, из реакций фторалкилсодержащих 3-оксопропионатов **1а-в,д,е,и** с альдегидами получены 4-арил-3,5-диалкоксикарбонил-2,6-дигидрокси-2,6-ди(фторалкил)тетрагидропираны **3а-з**.

В литературе имеются сведения о выделении из реакции трифторацетоуксусного эфира **1б** с бензальдегидом продукта, имеющего температуру плавления, сопоставимую с

найденной нами величиной для соединения **3б**. Однако пирановая структура этому соединению была приписана только на основании данных ИК спектроскопии. Тетрагидропирановая структура соединений **3**, а не изомерная ациклическая **B**, нами доказана на основании данных ЯМР и РСА (рис. 1).



Один набор сигналов эквивалентных сложноэфирных и фторалкильных групп в ¹H и ¹⁹F ЯМР спектрах соответствует симметричной структуре **3**. Для протона H⁴ наблюдается триплетный сигнал (³J ~ 12 Гц), а для протонов H³, H⁵ дублетный (³J ~ 12 Гц). Величина КССВ (³J ~ 12 Гц) соответствует аксиальной ориентации протонов при C³, C⁴ и C⁵. При этом, очевидно, что конформация молекул **3** закрепляется *e*-ориентацией объемных заместителей R^f, CO₂R¹ и R². Эти рассуждения подтверждают данные РСА, выполненные для соединения **3з**.

Тетрагидропираны **3** были также получены из 2-бензилиден-3-оксopропионатов **2a,б** кипячением в этаноле с соответствующими 3-оксopропионатами **1a,б** в присутствии KF с выходами несколько большими, чем по описанному выше методу.

Попытки осуществить дегидратацию тетрагидропиранов **3** при кипячении в толуоле с азеотропной отгонкой воды в присутствии *n*-толуолсульфокислоты были безуспешными. По-

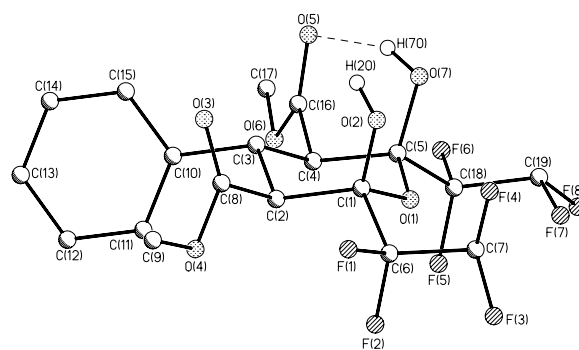


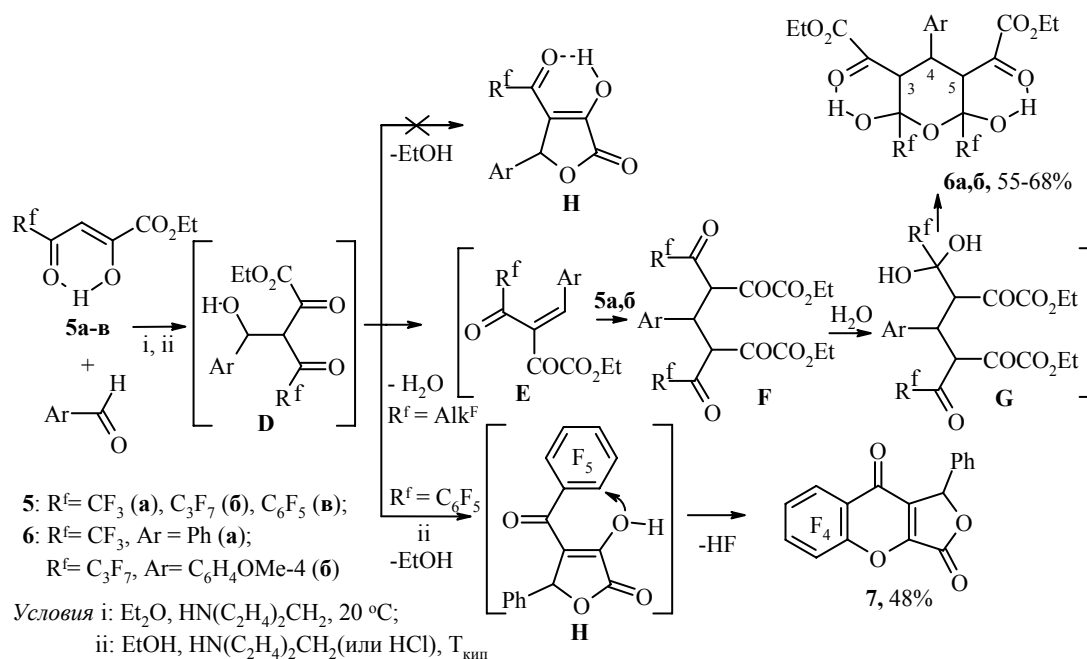
Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **3з**.

видимому, присутствие электроноакцепторных фторалкильных заместителей и участие гидроксигрупп в ВМС стабилизирует тетрагидропирановую структуру данных гетероциклов и препятствуют их дегидратации.

Пентафторбензоилуксусный эфир **1ж** с бензальдегидом в кипящем этиловом спирте в присутствии KF образует 3,5-диэтоксикарбонил-2-пентафторфенил-7,8,9,10-тетрафтор-4-фенил-4,5-дигидробензо[*b*]оксаин-6-он **4**. В ИК спектре этого соединения по сравнению со спектрами пиранов **3** отсутствует полоса поглощения, соответствующая колебаниям гидроксильных групп. В спектре ЯМР ^{19}F имеются сигналы атомов фтора пентафтор- и тетрафторфенильных фрагментов в соотношении 1 : 1. Спектр ЯМР ^1H характеризуется двумя наборами сигналов протонов двух неэквивалентных сложноэфирных групп и сигналами двух метиновых протонов в виде АВ системы ($J = 11.3$ Гц). В спектре ЯМР ^{13}C продукта **4** присутствует уширенный синглетный сигнал атома углерода карбонильной группы C^6 в области 190.0 м.д.

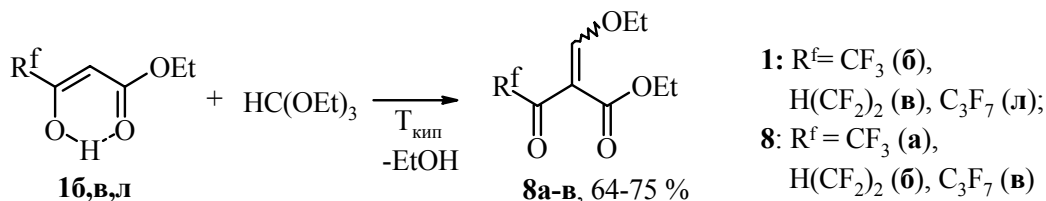
Таким образом, взаимодействие эфиров **1** с альдегидами в безводных условиях в апротонных растворителях (бензол, толуол) приводит к образованию 2-арилметилен-3-оксо-3-фторалкилпропионатов **2**, а в протонодонорных растворителях (спиртах) – тетрагидропиранов **3**. По-видимому, при кипячении в толуоле вода выводится из сферы реакции во время азеотропной отгонки, и реакция останавливается на стадии образования эфира **2** аналогично превращениям нефторированных 3-оксоэфиров. В этаноле же 2-арилметилен-3-оксопропионат **2** присоединяет молекулу эфира **1**, образуя в качестве интермедиата 2-арилиденди(3-оксопропионат) **В**. Последний циклизуется в тетрагидропиран **3** по карбонильным группам при фторированных заместителях, предварительно присоединяя молекулу воды по одной из карбонильных групп. Следует отметить, что образование тетрагидропиранов в реакциях 3-оксо-3-фторалкилпропионатов **1** с альдегидами является их отличительной особенностью по сравнению с нефторированными аналогами и обусловлено электроноакцепторным влиянием полифторалкильной группы, определяющим их способность присоединять молекулу воды по карбонильной группе. Для нефторированных 3-оксоэфиров в зависимости от строения ацильного заместителя возможно образование глутарата **В** или замещенного циклогексанона, в случае ацетоуксусного эфира, за счет альдольной конденсации по метильной группе. Наличие в 3-оксоэфирах пентафторфенильного заместителя создает дополнительные возможности для трансформаций промежуточного глутарата **В** за счет внутримолекулярного нуклеофильного замещения *орто*-атома фтора пентафторфенильного заместителя гидроксигруппой.

Образование 3,5-диэтоксализамещенных тетрагидропиранов **6а,б** было обнаружено нами и в реакциях ароматических альдегидов с 2,4-диоксо-4-фторалкилбутаноатами **5а,б**. Отметим, что нефторированные 2,4-диоксобутаноаты циклизуются под действием альдегидов в аналогичных условиях в 4-ацил-3-гидрокси-5-арил(алкил)фураны **Н**. Очевидно, такой фуран образуется в реакции пентафторбензоилпирувата **5в** с бензальдегидом, но в качестве интермедиата, поскольку конечным продуктом в этом случае является 1-фенил-3-оксо-5,6,7,8-тетрафтор-1*H*-фуро[3,4-*b*]хромон **7**, являющийся результатом внутримолекулярного замещения *орто*-атома фтора пентафторфенильного заместителя гидроксигруппой.



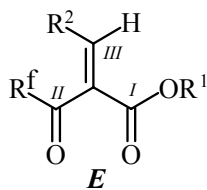
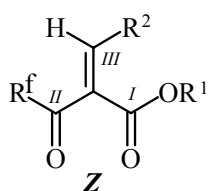
1.2. Синтез 2-этоксиметилиден-3-оксо-3-фторалкилпропионатов

Реакцией 3-оксо-3-фторалкилпропионатов **1б,в,л** с избытком триэтилортоформиата получены этиловые эфиры 2-этоксиметилиден-3-оксо-3-фторалкилпропионовых кислот **8а-в**. Следует отметить, что для синтеза нефторированных аналогов и этил-3-оксо-4,4,4-трифтор-2-этоксиметилиденбутаноата **8а** ранее использовали уксусный ангидрид, необходимый для смещения равновесия реакции за счет связывания образующегося этилового спирта в этилацетат. Нами показано, что целевые продукты могут быть получены без применения уксусного ангидрида, а кипячением 3-оксоэфиров **1б,в,л** с четырехкратным избытком триэтилортоформиата в условиях отгонки образующегося этилового спирта. Использование такой методики приводит к увеличению выходов продуктов, что мы наблюдаем в случае описанного ранее эфира **8а**. По-видимому, это обусловлено уменьшением вероятности образования побочных продуктов, поскольку при кислотном катализе возможно образование кеталей.



1.3. Строение 2-арил(этоксид)метилиден-3-оксо-3-фторалкилпропионатов

2-Арилметилиден-3-оксо-3-фторалкилпропионатам **2а-л** и 2-этоксиметилиден-3-оксо-3-фторалкилпропионатам **8а-в** свойственна *Z,E*-изомерия, обусловленная различным положением заместителей относительно C=C связи.



2 ($R^2 = \text{Ar}$, $R^1 = \text{Et}$, Me);
8 ($R^2 = R^1 = \text{OEt}$)

В спектрах ЯМР ^1H и ^{19}F эфиров **2**, **8** наблюдаются два набора сигналов, что позволяет сделать вывод об их существовании в растворе CDCl_3 в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров. В ИК спектрах эфиров **2**, **8**, записанных в слое, полосы поглощения карбонильных групп имеют уширенный, а иногда дублетный характер, что подтверждает присутствие двух изомеров.

Соотнесение *E*- и *Z*-изомеров сделано, исходя из анализа характера сигналов метиновых протонов в спектрах ЯМР ^1H . В каждом случае один из сигналов метинового протона имеет вид уширенного синглета, очевидно, из-за взаимодействия с атомами фтора фторалкильного заместителя, что может быть реализовано только в *Z*-изомере. На существование такого рода взаимодействия указывает спектр ЯМР ^{19}F этил-2-бензилиден-3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата **2б**, записанный в CDCl_3 , в котором присутствуют синглетный сигнал трифторметильной группы *E*-изомера при 85.99 м.д. и дублетный сигнал этой группы *Z*-изомера при 90.42 м.д. ($J_{\text{F-H}} = 1$ Гц). Анализируя спектры ЯМР ^1H эфиров **2**, **8**, можно отметить общую закономерность: сигналы метиновых протонов *E*-изомеров наблюдаются в более слабом поле по сравнению с аналогичными сигналами *Z*-изомера.

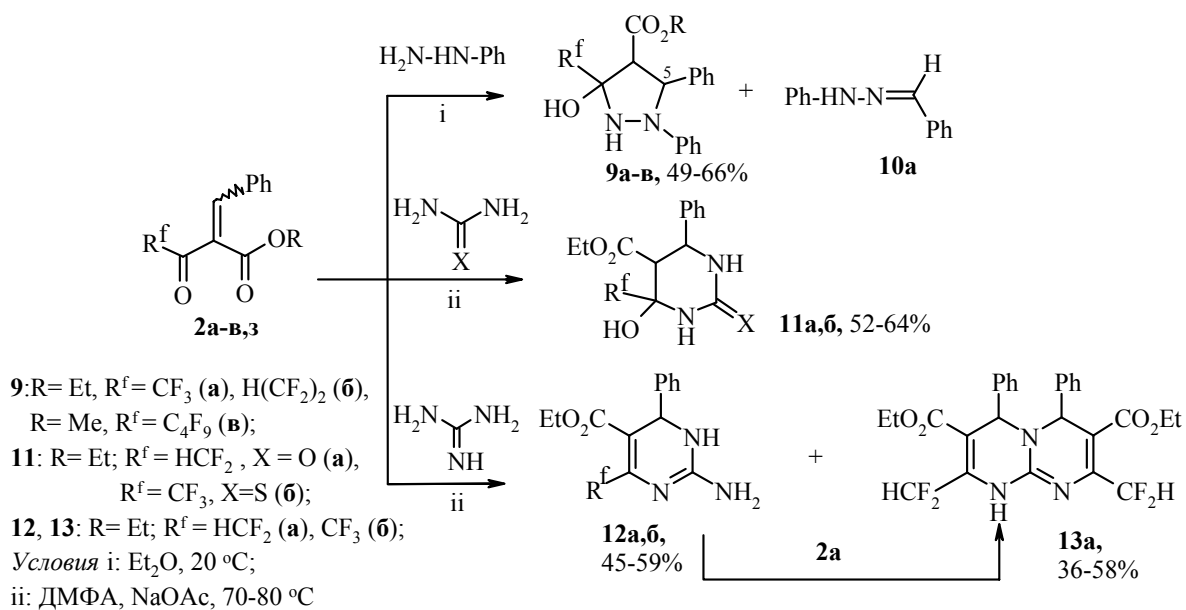
2. Взаимодействие 2-арил(этокси)метилен-3-оксо-3-фторалкилпропионатов с нуклеофильными реагентами

2-Арилметилен- и 2-этоксиметилен-3-оксо-3-фторалкилпропионаты **2**, **8** благодаря присутствию в своем составе трех неэквивалентных электрофильных реакционных центров (карбонильный атом углерода (C^I) сложноэфирного фрагмента, карбонильный атом углерода (C^{II}) при фторалкильном заместителе и атом углерода (C^{III}) двойной углерод-углеродной связи) являются полифункциональными соединениями, пригодными для различных трансформаций с нуклеофильными реагентами.

2.1. Реакции 2-арилметилен-3-оксо-3-фторалкилпропионатов

2.1.1. Взаимодействие с фенилгидразином, мочевидами и гуанидином

Нами найдено, что эфиры **2б,в,з** легко реагирует с фенилгидразином в абсолютном эфире с образованием 4-алкоксикарбонил-3-гидрокси-1,5-дифенил-3-фторалкилпиразолидинов **9а-в**. Данная реакция сопровождается частичным разложением исходных эфиров **2**, о чем свидетельствует выделение из реакционной смеси фенилгидразона бензальдегида **10а**. Региоизомерное строение пиразолидинов **9** установлено на примере соединения **9а** с помощью спектров ЯМР 2D NOESY, 2D ^1H - ^{13}C HSQC, 2D ^1H - ^{13}C HMBC. В спектре 2D NOESY присутствуют кросс-пики между протоном H^5 и *орто*-протонами *N*-фенильной группы, а также между *орто*-протонами двух фенильных заместителей, что может быть реализовано в структуре с вицинально расположенными фенильными группами. В пользу именно этой структуры свидетельствует также наличие в спектре ЯМР 2D ^1H - ^{13}C HMBC кросс-пиков протона H^5 с *ipso*-атомом углерода *N*-фенильного заместителя и протона NH группы с атомом углерода, связанного с трифторметильной группой.



Нагревание эфиров **2a,б** с мочевиной или тиомочевиной в ДМФА в присутствии ацетата натрия приводит к образованию этил-4-гидрокси-2-он(тион)-6-фенил-4-фторалкилгексагидропиримидин-5-карбоксилатов **11a,б**. В отличие от мочевины и тиомочевины, сульфат гуанидина реагирует с эфирами **2a,б** в ДМФА (70 °C) в присутствии основания, давая этил-2-амино-4-фторалкил-6-фенил-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилаты **12a,б**. Образование дигидропиримидинов **12**, а не гексагидропиримидинов **11** в случае гуанидина обусловлено, по-видимому, его большей основностью ($pK_b = 0.55$) по сравнению с мочевиной ($pK_b = 13.82$) и тиомочевиной ($pK_b = 11.97$).

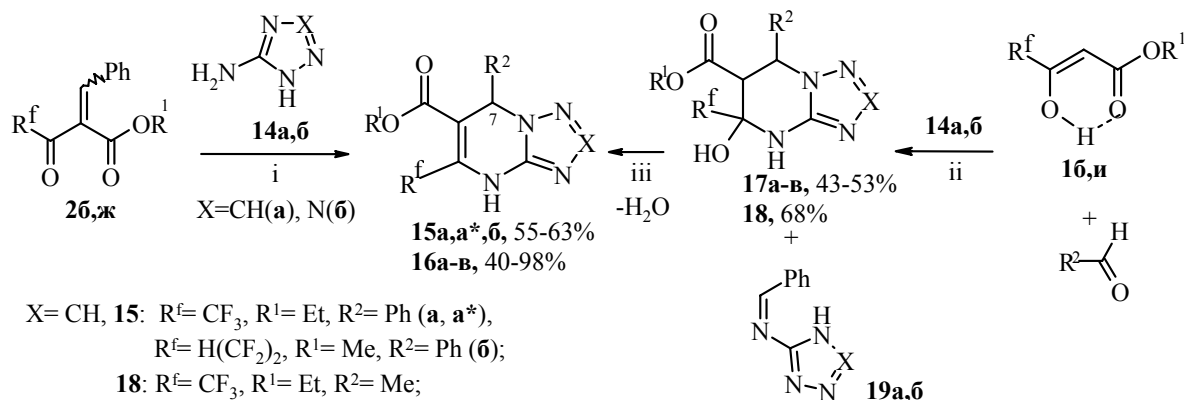
Из реакции эфира **2a**, имеющего дифторметильный заместитель, помимо дигидропиримидина **12a**, был выделен диэтил-2,8-ди(дифторметил)-4,6-дифенил-1,6-дигидро-4*H*-пиримидо[1,2-*a*]пиримидин-3,7-дикарбоксилат **13a**. Последний был получен также из 2-аминодигидропиримидина **12a** и эфира **2a**. Очевидно, пиримидо[1,2-*a*]пиримидин **13б** также образуется и в реакции эфира **2б** с солью гуанидина, но выделить его не удалось из-за образования большого количества побочных продуктов.

2.1.3. Взаимодействие с аминоазолами

Показано, что циклоконденсация эфиров **2б,ж** с 3-амино-1,2,4-триазолом **14a** или 5-аминотетразолом **14б** при нагревании в ДМФА приводит соответственно к алкил-7-арил-5-фторалкил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилатам **15a,б** и алкил-7-арил-5-фторалкил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилатам **16a,б**. Гетероциклы **15a-б**, **16a-в**, но с более низкими выходами, были получены трехкомпонентной конденсацией 3-оксопропионатов **16,и** с альдегидами (бензальдегид, *n*-анисовый и уксусный альдегид) и аминоазолами **14a,б**. Более низкие выходы целевых продуктов в трехкомпонентной реакции объясняются большей вероятностью протекания различных побочных процессов. Подтверждением является выделение из этих реакций продуктов конденсации альдегидов с аминами - бензилиденаминов **19a,б**.

Хотя в реакциях 3-оксоэфиров **16,и** с аминоазолами **14a,б** основными продуктами являются дигидроазолопиримидины **15a,б**, **16a,б** в ряде случаев были выделены 4,5,6,7-

тетрагидротетразоло[1,5-*a*]пиримидины **17а,б**, содержащие гидроксигруппу у атома углерода цикла, связанного с фторированным заместителем. Однако при конденсации эфира **16** с уксусным альдегидом и аминами **14а,б** 7-метилзамещенные 4,5,6,7-тетрагидроазоло[1,5-*a*]пиримидины **17в, 18** являются единственными продуктами.



X= CH, **15**: R^f= CF₃, R¹= Et, R²= Ph (**а, а***),
 R^f= H(CF₂)₂, R¹= Me, R²= Ph (**б**);

18: R^f= CF₃, R¹= Et, R²= Me;

X= N, **16**: R^f= CF₃, R¹= Et, R²= Ph (**а**), R²= C₆H₄-4-OMe (**б**);

R^f= H(CF₂)₂, R¹= Me, R²= Ph (**в**);

17: R^f= CF₃, R¹= Et, R²= Ph (**а**), C₆H₄-4-OMe (**б**), Me (**в**);

Условия, i: ДМФА, Δ; ii: EtOH, HCl, T_{кип}; iii: C₆H₅-Me, *n*-Ts-OH, T_{кип}

Тетрагидротетразолопиримидины **17а,б** при кипячении в толуоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты с азеотропной отгонкой образующейся в ходе реакции воды подвергаются дегидратации с образованием дигидротетразолопиримидинов **16а,б**.

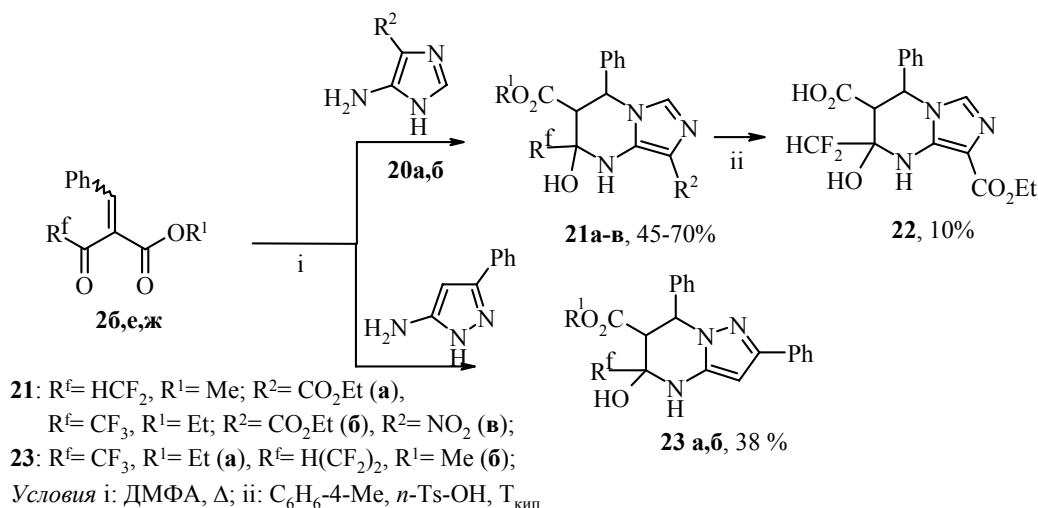
Для определения строения азолопиримидинов **15-18** нами был синтезирован изотопно-меченный триазолопиримидин **15а*** из 3-оксоэфира **16**, бензальдегида и 1-[¹⁵N]-3-амино-1,2,4-триазола **14а*** (содержание ¹⁵N ~ 43%). Наличие в спектре ЯМР ¹H гетероцикла **15а*** сигнала протона Н² азольного цикла в виде дублета [δ 7.78 м.д., J(¹H-¹⁵N) 15.3 Гц] свидетельствует о присутствии изотопа ¹⁵N. Соотношение интегральных интенсивностей резонансных сигналов, соответствующих меченной (дублет) и немеченной (синглет) составляющим протона Н², подтверждает содержание изотопа ¹⁵N (~ 43%) в триазолопиримидине **15а***.

Изомерное строение гетероцикла **15а*** было установлено с помощью спектра ЯМР ¹³C, в котором сигнал атома С⁷ наблюдается в виде дублета [δ 60.06 м.д., ²J(¹³C-¹⁵N) 4.9 Гц], что может быть реализовано только в случае [1,5-*a*]аннелированного триазолопиримидина. Сопоставление данных ¹⁹F и ¹³C ЯМР спектроскопии соединений **15а,б** и **16а-в** позволяет сделать вывод о том, что они имеют аналогичную изомерную структуру.

Установлено, что циклизация эфиров **26,е,ж** с 5-аминоимидазолами **20а,б** и 5-амино-3-фенилпиразолом приводит к образованию этил-2-гидрокси-2-фторалкил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилатов **21а-в** и этил-5-гидрокси-2,7-дифенил-5-фторалкил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилатов **23а,б**.

Попытка дегидратировать гетероцикл **21а** при кипячении в толуоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты привела к образованию трудно разделяемой смеси, из которой наряду с исходным соединением **21а** было выделено небольшое количество 2-гидрокси-2-дифторметил-4-фенил-8-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты **22**, образующееся в результате гидролиза сложноэфирной группы

тетрагидропиримидинового цикла. Стоит также отметить, что получить гетероциклы **21а-в**, **23а,б** трехкомпонентной конденсацией эфиров **1** с альдегидами и аминоазолами не удается.



Строение гетероциклов **21а-в**, **22**, **23а,б** подтверждено РСА, выполненным для кислоты **22**. Сравнение ¹H, ¹⁹F и ¹³C ЯМР спектральных характеристик соединений **21а-в**, **22**, **23а,б** свидетельствует об однотипности их строения. Таким образом, нами показано, что циклоконденсация эфиров **2** с аминоазолами носит регионаправленный характер, давая [1,5-*a*]-азолоаннелированные пиримидины, являющиеся результатом присоединения свободной аминогруппы азолов по фторацильному фрагменту эфиров **2** и присоединения α-NH группы азола по C=C связи.

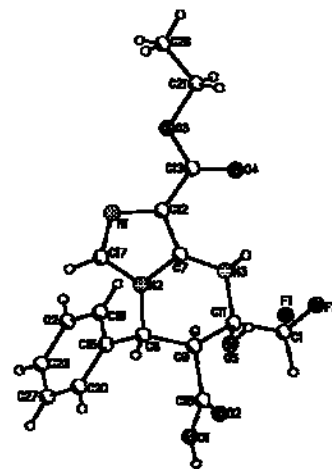
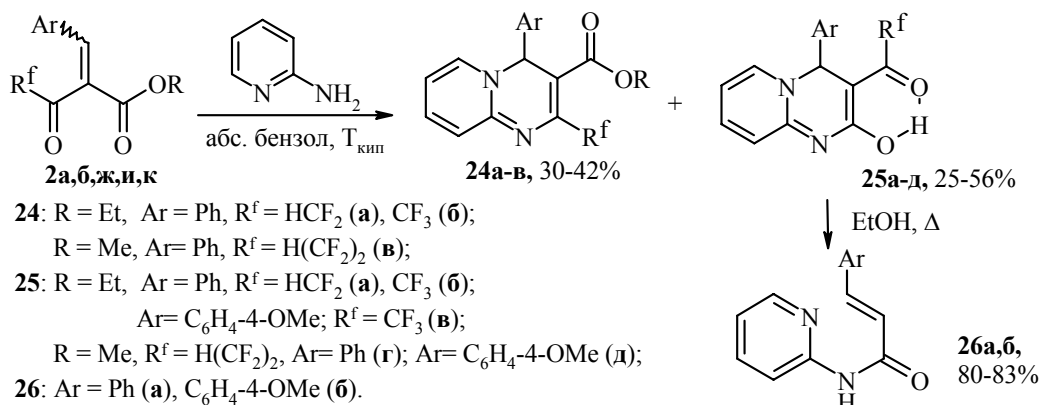


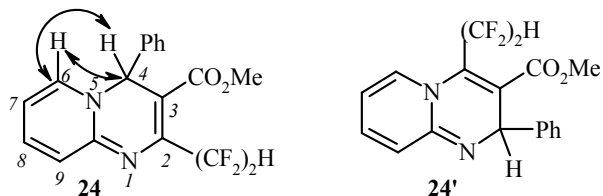
Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **22**.

2.1.4. Взаимодействие с 2-аминопиридином

Нами обнаружено, что в отличие от выше описанных превращений, взаимодействие эфиров **2а,б,ж,и,к** с 2-аминопиридином приводит к образованию двух типов продуктов: алкил-4-арил-2-полифторалкил-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилатов **24а-в** и 4-арил-2-гидрокси-3-полифторацетил-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидинов **25а-д**.

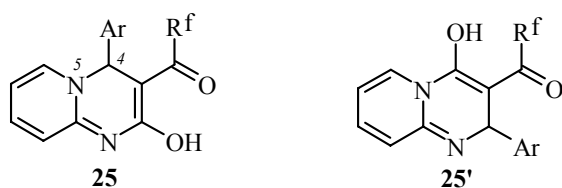


Пиридо[1,2-*a*]пиримидины **24a-в** образуются в результате циклоконденсации эфиров **2** по полифторацилвинильному фрагменту с *N,N*-центрами 2-аминопиридина. Изомерное строение соединения **24в** установлено на основании данных ЯМР 2D ^1H - ^{13}C НМВС спектроскопии. Так, анализ спектра 2D НМВС показывает, что сигнал при δ 138.03 м.д. (C^6) имеет кросс-пик с сигналом при δ 6.51 м.д. (с, H^4), а сигнал при δ 61.85 м.д. (C^4) - кросс-пик с сигналом при δ 8.18 м.д. (д.д, H^6 , $^3J_{\text{H}6,\text{H}7} = 6.8$, $^4J_{\text{H}6,\text{H}8} = 1.7$ Гц), что свидетельствует в пользу структуры **24**, а не изомерной **24'**.



Сравнение ^1H и ^{19}F ЯМР спектральных характеристик соединения **24в** и продуктов **24a,б** позволило приписать им также структуру алкил-4-арил-2-полифторалкил-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилатов. При формировании гетероциклов **24**, по-видимому, первоначально происходит конденсация аминогруппы 2-аминопиридина по фторацильному фрагменту эфира **2**, а затем циклизация за счет присоединения пиридинового азота по связи $\text{C}=\text{C}$. Такой маршрут реакции типичен для эфиров **2**, поскольку именно таким образом они образуют гетероциклы при взаимодействии с фенилгидразином, мочевины и аминоксололами. Однако это направление в реакциях с 2-аминопиридином не является единственным, поскольку помимо прогнозируемых пиридо[1,2-*a*]пиримидинов **24** были выделены соединения **25**.

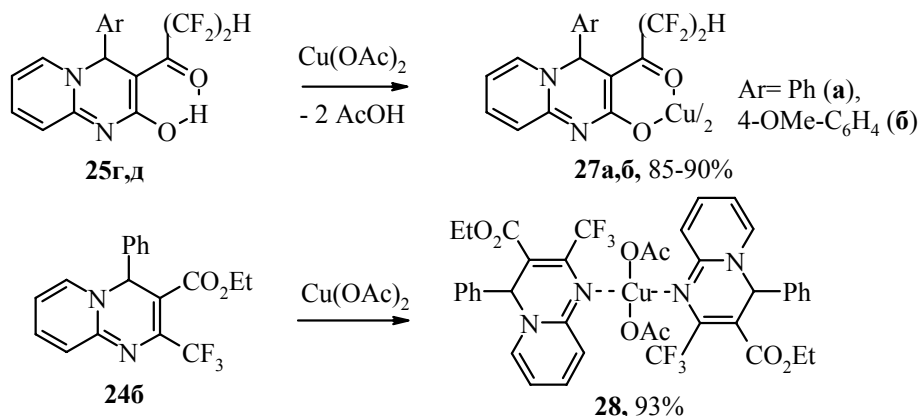
Пиридо[1,2-*a*]пиримидины **25a-д** образуются в результате циклоконденсации эфиров **2** по алкоксикарбонилвинильному фрагменту с *N,N*-центрами 2-аминопиридина. Однако из-за малоинформативности спектральных данных затруднительно было сделать выбор между двумя альтернативными изомерными структурами: **25** и **25'**.



Строение гетероциклов **25** нами установлено химическим путем. Найдено, что соединения **25a-д** не устойчивы и при кипячении в этаноле подвергаются частичному распаду с образованием (*E*)-*N*-(2-пиридинил)-3-арил-2-пропенамидов **26a,б**, структура которых доказана методами ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии. Получить амиды **26a,б** можно только из пиридо[1,2-*a*]пиримидинов **25** путем их дезацилирования и последующего раскрытия гетероцикла по связи $\text{C}^4\text{-N}^5$ с учетом того факта, что азаароматические гетероциклы, в особенности *N*-мостиковые, относительно легко раскрываются.

На основании этого гетероциклам **25a-д** приписано строение 4-арил-2-гидрокси-3-полифторацил-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидинов. Образование последних происходит за счет первичного присоединения аминогруппы 2-аминопиридина по алкоксикарбонильному остатку эфира **2** и последующей циклизации с участием двойной $\text{C}=\text{C}$ связи и пиридинового атома азота.

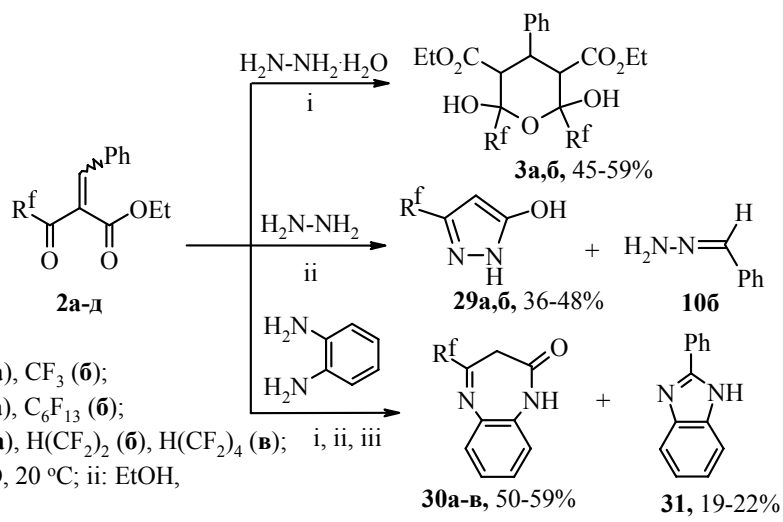
Нами показано, что полученные пиридо[1,2-*a*]пиримидины **24**, **25** обладают комплексообразующими свойствами. Так, 2-гидрокси-3-полифторацилпиридо[1,2-*a*]пиримидины **25г,д** при обработке ацетатом меди(II) дают медные хелаты **27а,б** благодаря тому, что они в своем составе содержат енолизированный 1,3-дикарбонильный фрагмент. Этил-2-трифторметил-4-фенил-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилат **24б** образует с ацетатом меди(II) комплексное соединение **28**. По-видимому, в координации с металлом участвует пиридиновый атом N.



2.1.5. Взаимодействие с гидразином и *o*-фенилендиамином

Найдено, что при взаимодействии эфиров **2а,б** с гидразин-гидратом в эфире или этаноле вместо ожидаемых пиразолов образуются замещенные тетрагидропираны **3а,б**, которые были выделены нами ранее из реакций 3-оксо-3-фторалкилпропионатом **1** с альдегидами или эфирами **2а,б** в этаноле в присутствии основания. Вероятно, 2-бензилиден-3-оксопропионат **2** в условиях реакции частично разлагается на бензальдегид и 3-оксоэфир **1**, который циклизуется с эфиром **2**, а гидразин выступает в роли основания.

При взаимодействии эфиров **2а,д** с безводным гидразином в абсолютном этаноле были выделены пиразолы **29а,б** и гидразон бензальдегида **10б**, образующиеся вследствие превращений продуктов расщепления исходного эфира **2**, соответственно 3-оксоэфира **1** и альдегида.

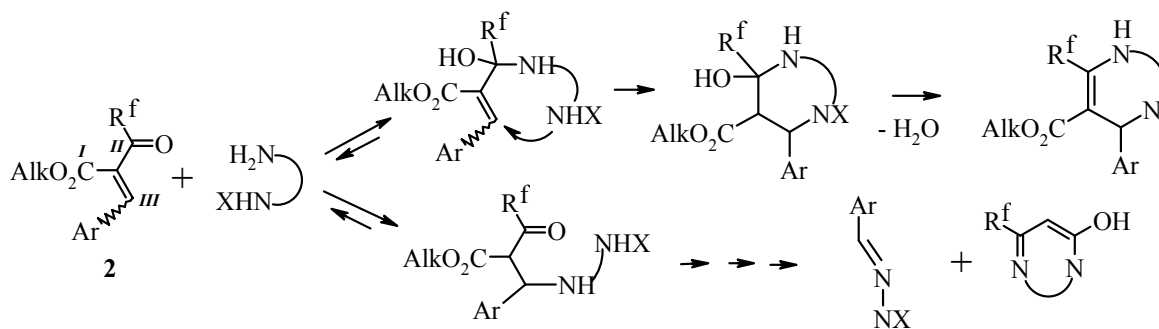


Эфиры **2а,в,г** в реакциях с *o*-фенилендиамином подвергаются *ретро*-распаду аналогично превращениям с безводным гидразином. Найдено, что независимо от условий (кипячение в сухом бензоле, абсолютном диэтиловом эфире, абсолютном этаноле) эфиры **2а,в,г** дают

бензодиазепины **30а-в** и бензимидазол **31**, которые являются в конечном итоге результатом взаимодействия *o*-фенилендиамина соответственно с 3-оксоэфиром **1** и бензальдегидом.

2.1.6. 2-Арилметилен-3-оксо-3-фторалкилпропионаты в реакциях с динуклеофилами

Анализируя полученные экспериментальные данные можно сказать, что основным процессом в реакциях эфиров **2** с *N,N*-динуклеофилами является регионаправленное циклоприсоединение по фторацильвинильному фрагменту, при этом свободная аминогруппа несимметричных диаминов присоединяется по карбонильному атому углерода (центр C^{II}) при фторалкильном заместителе, а вторичная – по атому углероду (центр C^{III}) двойной углеродной связи. Однако конкурентным маршрутом в этих превращениях является образование продуктов, соответствующих *retro*-распаду эфиров **2**. Очевидно, что в этом случае, первоначально происходит присоединение аминогруппы динуклеофила по центру C^{III} . Образующийся интермедиат, по-видимому, неустойчив и в условиях реакции подвергается расщеплению, а не гетероциклизации с участием фторацильного фрагмента и второй аминогруппы, поскольку не наблюдается образования региоизомерных гетероциклических продуктов.

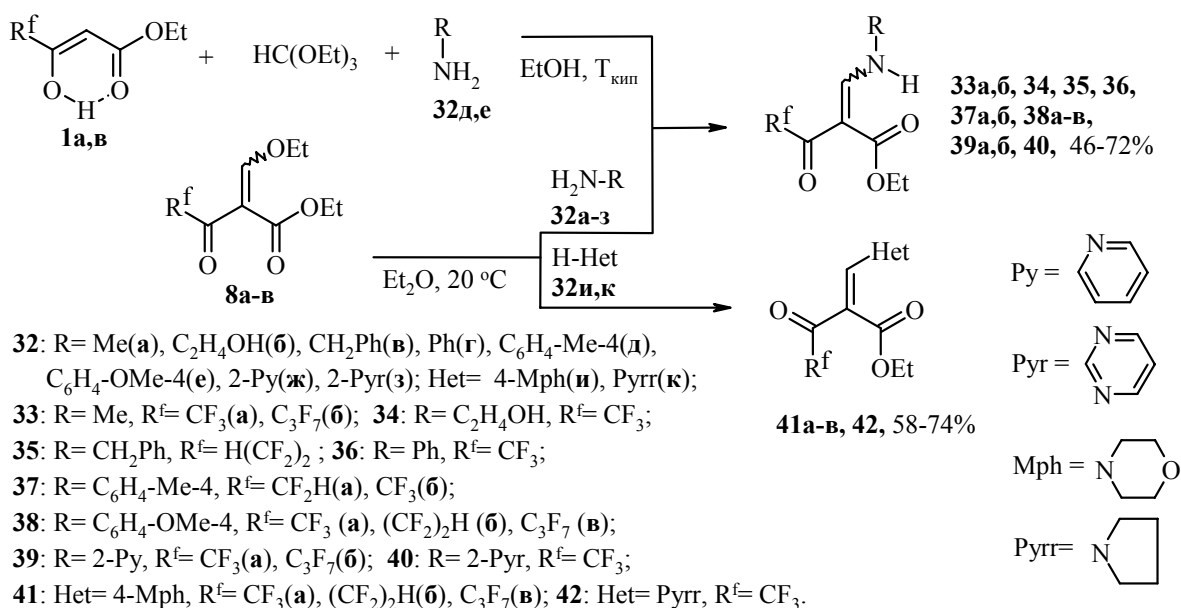


Кроме того, реакции циклизации эфиров **2** с гетариламинами не всегда носят селективный характер. Так, при взаимодействии с 2-аминопиридином были выделены продукты конденсации и по сложноэфирному фрагменту (пиридо[1,5-*a*]пиримидины **26**).

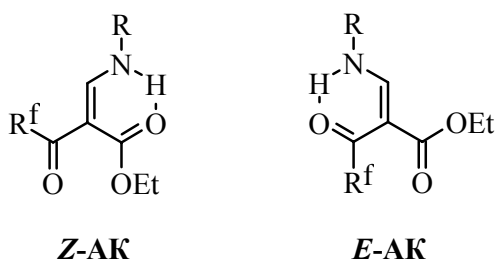
2.2. Реакции 2-этоксиметилиден-3-оксо-3-фторалкилпропионатов

2.2.1. Взаимодействие с мононуклеофилами

Для определения преимущественного направления первоначальных атак в реакциях эфиров **8** с динуклеофильными реагентами нами были изучены их реакции с моноаминами **32а-к**. В качестве аминов нами были использованы первичные алифатические (метиламин **32а**, этаноламин **32б**, бензиламин **32в**), ароматические (анилин **32г**, *n*-толуидин **32д**, *n*-анизидин **32е**), гетероциклические (2-аминопиридин **32ж**, 2-аминопиримидин **32з**) и вторичные амины (морфолин **32и**, пирролидин **32к**). Показано, что эфиры **8а-в** конденсируются с моноаминами по этоксиметилиденовому фрагменту (центр C^{III}) с образованием 2-алкил(арил, гетарил)аминометилиден-3-оксо-3-фторалкилпропионатов **33-40** и 2-гетарилметилен-3-оксо-3-фторалкилпропионатов **41, 42**. Альтернативным способом получения 2-ариламинометиленсодержащих эфиров **36-38** может быть трехкомпонентная конденсация 3-оксоэфиров **1** с триэтилортоформиатом и аминами.



2-Аминотилиден-3-оксoproпионаты **33-40** являются примером сложной таутомерной системы, поскольку аминный протон достаточно подвижен и может участвовать в различных таутомерных превращениях, а также образовании меж- и внутримолекулярных водородных связей. Методами ИК, ¹H, ¹⁹F, ¹³C ЯМР спектроскопии установлено, что все эфиры **33-40** в растворе CDCl₃ существуют в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров аминоекстонного (АК) таутомера, в то время как в твердом состоянии по данным ИК спектроскопии и РСА присутствует *E*-изомерная форма этого таутомера (рис. 3).



Для «push-pull» олефинов, которыми являются эфиры **33-40**, характерно значительное снижение барьера вращения вокруг двойной связи по сравнению с нормальными олефинами, поскольку их формально двойная углеродная связь частично обладает характером одинарной связи вследствие ее делокализации. Очевидно, при кристаллизации эфиров **33-40** образуется один конформационный *E*-изомер, тогда как при растворении кристаллов происходит изомеризация с образованием смеси *Z*- и *E*-форм.

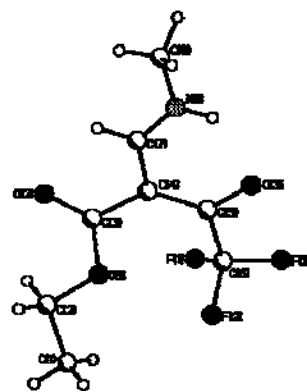


Рис. 3. Общий вид молекулы соединения **33a**

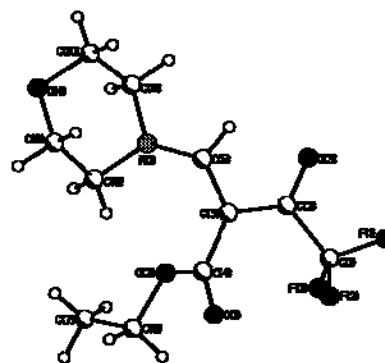


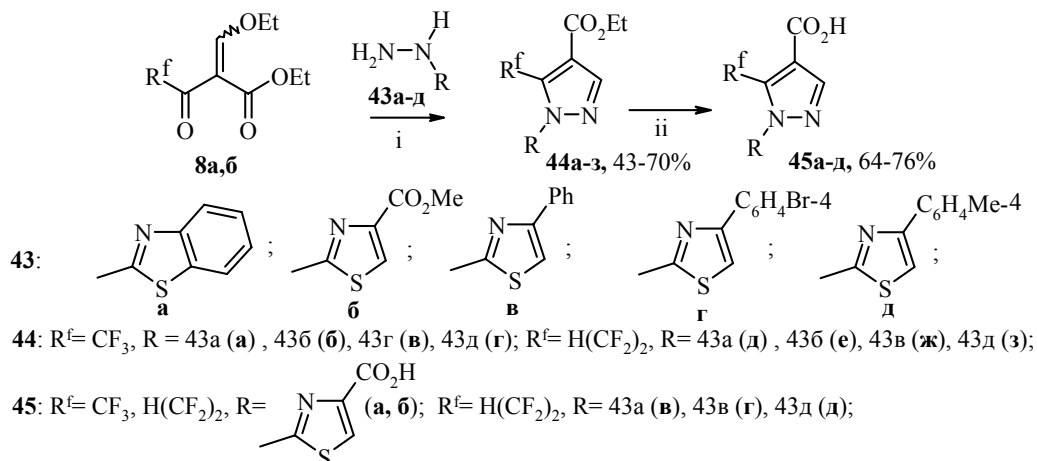
Рис. 4. Общий вид молекулы соединения **41a**

Методами ИК, ^1H , ^{19}F ЯМР спектроскопии и РСА установлено, что эфиры **41а-в**, **42**, полученные конденсацией эфиров **8** с вторичными аминами и не содержащие *NH*-группу, существуют как в кристаллах, так и в растворе в одной *Z*-изомерной форме (рис. 4), в отличие от 2-аминометилиден-3-оксипропионатов **33-40**.

2.2.2. Взаимодействие с динуклеофилами

2.2.2.1. Реакции с замещенными гидразинами

С гетарилзамещенными гидразинами **43а-д** эфиры **8а,б** реагирует региоселективно по фторацетилвинильному фрагменту, образуя этил-5-фторалкил-1-гетарилпиразол-4-карбоксилаты **44а-з**.



Условия i: EtOH, $T_{\text{кип}}$; ii: NaOH.

Для установления изомерного строения полученных пиразолов нами использованы данные ^{19}F ЯМР спектроскопии и РСА (рис. 5). Очевидно, что при образовании соединений **44** первоначально происходит конденсация NH_2 -группы гидразина по этоксиметилиденному фрагменту (центр C^{III}), а затем циклизация с участием фторацетильного заместителя (центр C^{II}) и вторичной аминогруппы.

Щелочной гидролиз полученных пиразолов **44а-з** приводит к образованию соответствующих кислот **45а-д**.

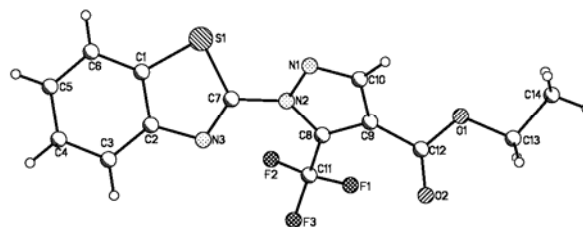


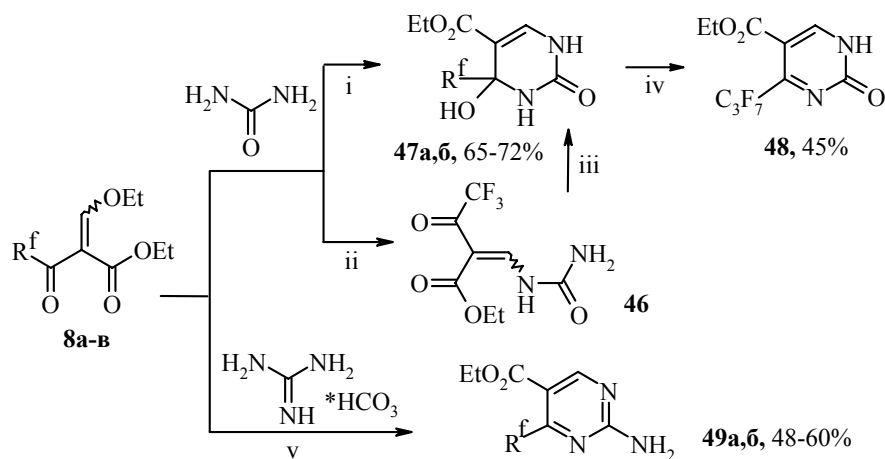
Рис. 5. Общий вид молекулы соединения **44а**.

2.2.2.2. Взаимодействие с мочевиной

Установлено, что взаимодействие эфиров **8а,в** с мочевиной при длительном нагревании в ДМФА приводит к образованию этил-4-гидрокси-4-фторалкил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилатов **47а,б**. На примере трифторметилсодержащего эфира **8а** показано, что первичной стадией в этих реакциях является конденсация по этоксиметилиденному заместителю с образованием этил-2-[(аминокарбонил)аминометилиден]-3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата **46**, который даже при перекристаллизации из этанола легко подвергается циклизации с участием фторацетильного фрагмента в тетрагидропиримидин **47а**.

Возможна дегидратация тетрагидропиримидин-5-карбоксилата **47б** при кипячении в уксусной кислоте, приводящая к этил-4-гексафторпропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-карбоксилату **48**.

В отличие от этого реакция эфиров **8** с карбонатом гуанидина дает сразу же этил-2-амино-4-фтoралкилпиримидин-5-карбоксилаты **49**.



46: R^f = CF₃; **47:** R^f = CF₃ (**a**), C₃F₇ (**б**); **49:** R^f = CF₃ (**a**), H(CF₂)₂ (**б**).

Условия, i: ДМФА, 80 °С, 6-8 дн.; ii: ДМФА, 20 °С, 3 дн.; iii: EtOH, T_{кип}, 10 мин.;

iv: AcOH, T_{кип}; v: 1,4-диоксан, T_{кип}

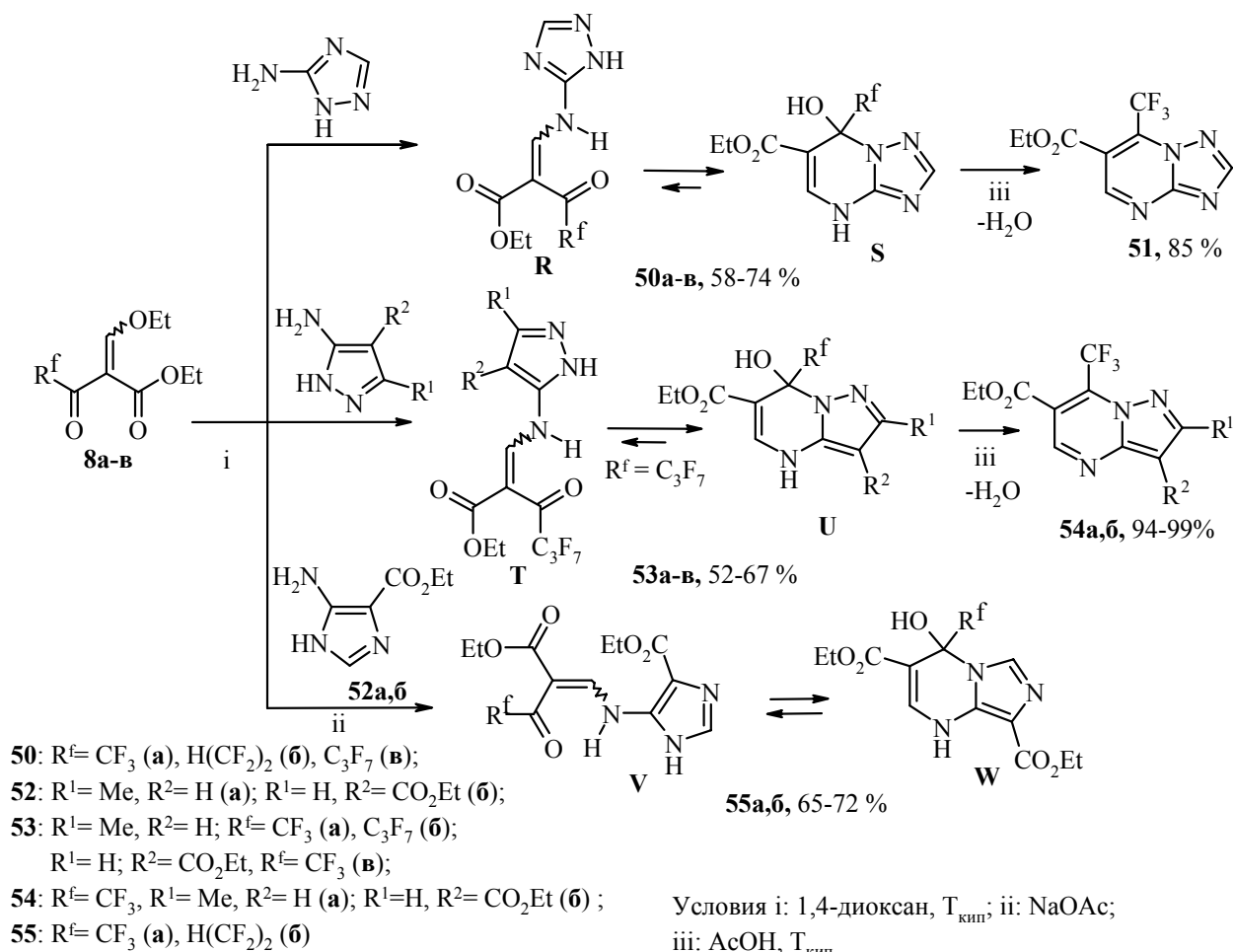
2.2.2.3. Взаимодействие с аминоазолами

Найдено, что эфиры **8a-b** при кипячении в диоксане циклизируются с 3-амино-1,2,4-триазолом **14a** по этоксивинилфтoрацильному фрагменту с образованием продуктов **50a-b**. Для установления их строения проведено рентгеноструктурное исследование соединения **50б** (рис. 6), показавшее, что это вещество представляет собой этиловый эфир 7-гидрокси-7-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты. Сопоставляя спектральные данные продуктов **50a,b** с **50б**, можно заключить, что они также имеют структуру 4,7-дигидротриазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Однако ¹H и ¹⁹F ЯМР спектры соединения **50в** содержат дополнительные сигналы, соответствующие *Z*- и *E*-изомерам 2-[(триазолил)аминометилиден]-3-оксо-3-фтoралкилпропионата **R**. Кроме того, при измерении ¹H ЯМР спектров соединений **50б,в** в ацетоне-*d*₆ помимо сигналов, соответствующих циклической форме **S** 4,7-дигидротриазоло[1,5-*a*]пиримидина, присутствуют сигналы, отвечающие *Z*- и *E*-изомерам открытой формы **R**.

4,7-Дигидротриазоло[1,5-*a*]пиримидины **50** могут быть дегидратированы. Так, из гетероцикла **50a** кипячением в уксусной кислоте получен 7-трифторметил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат **51**.

Реакция эфиров **8a,b** с аминопиразолами **52a,b** проходит аналогично, давая этил-7-гидрокси-7-фтoралкил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилаты **53a-b**, ИК-спектры которых указывают на их циклическое строение. В ¹H и ¹⁹F ЯМР спектрах трифторметилсодержащих соединений **53a,b**, зарегистрированных в ДМСО-*d*₆, наблюдаются сигналы только циклической формы **U**. Однако в ¹H и ¹⁹F ЯМР спектрах соединения **53б**, имеющего гептафторпропильный заместитель, в растворе ДМСО-*d*₆, наряду сигналами циклической формы 4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидина **U**, присутствуют сигналы *Z*- и *E*-изомеров 4,4,5,5,6,6,6-гептафтор-3-оксо-2-[(пиразолил)аминометилиден]гексаноата **T**.

При кипячении 4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **53a,в** в уксусной кислоте происходит их дегидратация с образованием 7-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилатов **54a,б**.



Реакций эфиров **8a,б** с аминоимидазолом **20a** получены продукты **55a,б**. Анализ их ИК-спектров свидетельствует об их существовании в твердом виде в циклической форме **W**. Однако по данным ¹H и ¹⁹F ЯМР спектроскопии в растворе ДМСО-*d*₆ они представляют собой смесь *E*-, *Z*-изомеров нециклической **V** и циклических **W** форм. Измерение спектров ¹H ЯМР в ацетоне-*d*₆ показывает присутствие только нециклических форм **W**.

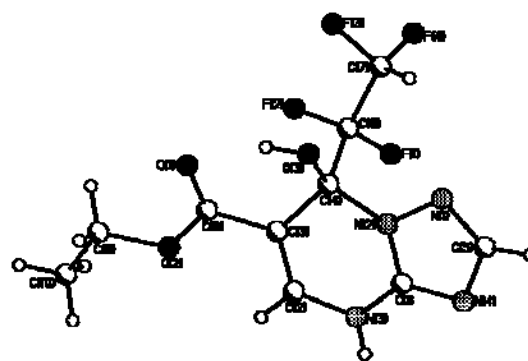


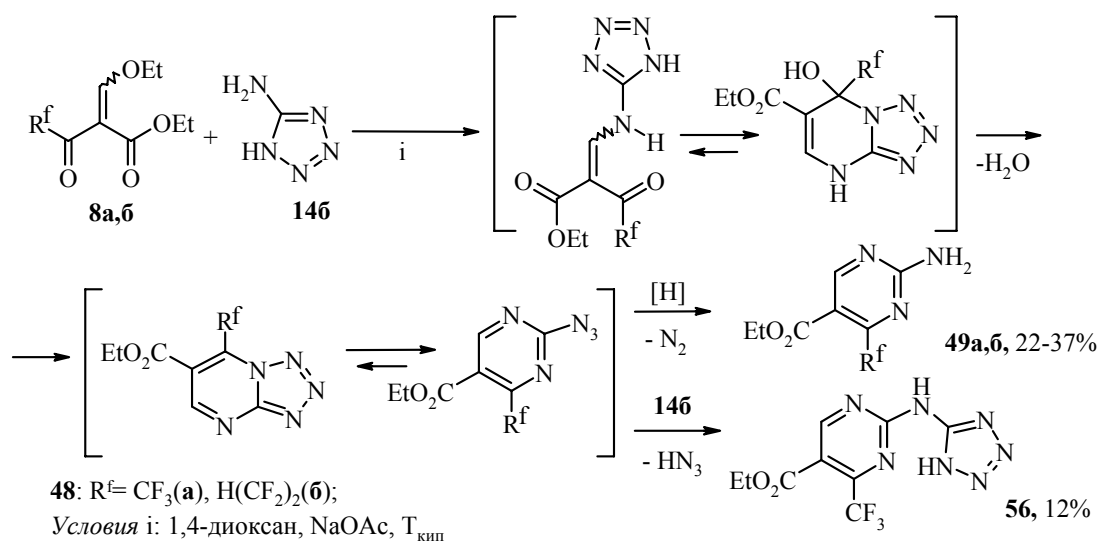
Рис. 6. Общий вид молекулы соединения **50б**.

Попытки осуществить дегидратацию соединений **55a,б** при кипячении в уксусной кислоте были безуспешны из-за их склонности к сильному осмолению.

Обобщая полученные данные, можно заключить, что для фторалкилсодержащих дигидроазолопиримидинов **50**, **53**, **55** характерна кольчато-цепная изомерия, поскольку в твердом виде они имеют гетероциклическое строение (формы **S**, **U**, **W**), а в растворе в зависимости от растворителя, длины фторалкильного заместителя и типа азольного фрагмента они могут существовать в циклической и / или открыто-цепной (**R**, **T**, **V**) формах.

Отметим, что для нефторированных 2-этоксиметилиден-3-оксоэфиров в реакциях с аминоазолами характерна необратимая циклоконденсация в азолопиримидины, хотя описаны и случаи выделения в мягких условиях нециклических продуктов конденсации по этоксиметилиденовому заместителю. Однако нефторированным 2-азолиламинометилиден-3-оксоэфиром не свойственна кольчато-цепная изомерия. Такая изомерия становится возможной для 2-азолиламинометилиден-3-оксо-3-фторалкилпропионатов из-за присутствия электроноакцепторного полифторалкильного заместителя, который с одной стороны препятствует легкому элиминированию молекулы воды, затрудняя образование азолопиримидинов, а с другой стороны облегчает присоединение амина и способствует получению дигидроазолопиримидинов.

Взаимодействие эфиров **8a,b** с 5-аминотетразолом **146** приводит к образованию этил-2-амино-4-фторалкилпиримидин-5-карбоксилатов **49a,b**. Помимо этого из реакции эфира **8a** был выделен этил-2-(5-аминотетразолил)-4-трифторметилпиримидин-5-карбоксилат **56**, структура которого установлена с помощью РСА (рис. 7).



Вероятно, в ходе этих реакций все-таки образуются дигидротетразолопиримидины, но только как промежуточные соединения, которые под действием высокой температуры и слабокислой среды подвержены тетразолазидной изомерии, и далее реагируют в азидной форме с образованием пиримидинов **49a,b** и **56**.

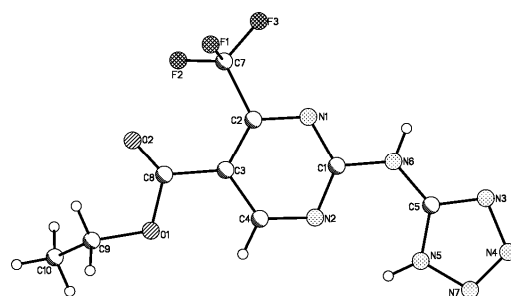
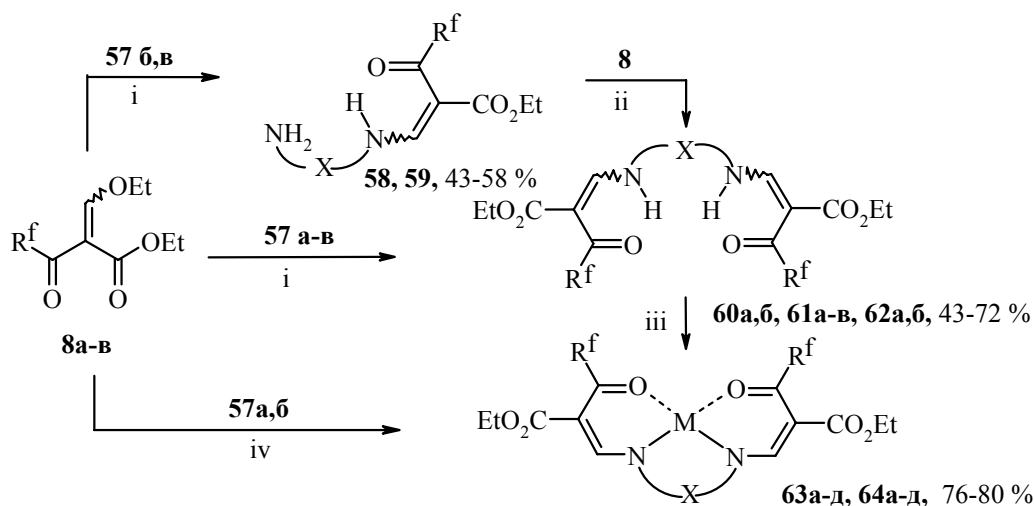


Рис. 7. Общий вид молекулы соединения **56**

2.2.2.4. Взаимодействие с этилендиамином, *o*-фенилендиамином и *p*-фенилендиамином

Эфиры **8a-в** в реакциях с диаминами **57a-в** (этилендиамином, *o*-фенилендиамином и *p*-фенилендиамином) образуют диэтил-*N,N'*-этилен(фенилен)-бис-(2-аминометилиден-3-оксо-3-фторалкилпропионаты) **60a,b**, **61a-в**, **62a,b** в результате конденсации одной молекулы диамина **57a-в** с двумя молекулами эфира **8** по этоксиметилиденовому заместителю.



57: $\text{NH}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{NH}_2$ (**a**); C_6H_4 -1,2-(NH_2)₂ (**б**); C_6H_4 -1,4-(NH_2)₂ (**в**).

58: $\text{X} = 1,2\text{-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^f = \text{C}_3\text{F}_7$; **59**: $\text{X} = 1,4\text{-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^f = \text{C}_3\text{F}_7$;

60: $\text{X} = \text{C}_2\text{H}_4$; $\text{R}^f = \text{CF}_3$ (**a**), C_3F_7 (**б**);

61: $\text{X} = 1,2\text{-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^f = \text{CF}_3$ (**a**), $\text{H}(\text{CF}_2)_2$ (**б**), C_3F_7 (**в**);

62: $\text{X} = 1,4\text{-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^f = \text{CF}_3$ (**a**), C_3F_7 (**б**);

63: $\text{X} = \text{C}_2\text{H}_4$; $\text{R}^f = \text{CF}_3$, $\text{M} = \text{Ni}$ (**a**), $\text{R}^f = \text{C}_3\text{F}_7$, $\text{M} = \text{Ni}$ (**б**), Co (**в**), Cu (**г**);

64: $\text{X} = 1,2\text{-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^f = \text{CF}_3$, $\text{M} = \text{Ni}$ (**a**), Co (**б**), Cu (**в**), $\text{R}^f = \text{C}_3\text{F}_7$, $\text{M} = \text{Ni}$ (**д**);

Условия i: Et_2O (EtOH), 20°C ; ii: EtOH , $T_{\text{кип}}$;

iii: EtOH , $\text{M}(\text{OAc})_2$, $T_{\text{кип}}$; iv: $\text{Ni}(\text{OAc})_2$, EtOH , $T_{\text{кип}}$

Использование эквимольных количеств эфира **8** в реакциях с *o*- и *p*-фенилендиаминами позволяет получить продукты моноконденсации. Именно таким образом синтезированы этил-2-[(2- (или 4-)аминофенил)аминометилден]-4,4,5,5,6,6,6-гептафторпропил-3-оксогексаноаты **58**, **59** в реакциях эфира **8в** с диаминами **57б,в**. Попытки осуществить внутримолекулярную циклизацию соединения **58** были безуспешными из-за сильного осмоления реакционной массы.

Полученные диэфиры **60**, **61** проявляют комплексообразующие свойства по отношению к ионам переходных металлов. Так, при обработке солями меди(II), никеля(II), кобальта(II) они дают комплексные соединения **63а-г** и **64а-д**. Кроме того, хелатные соединения никеля **63а** и **64а,д** были получены темплатным методом из эфиров **8а,в** и соответствующего диамина на матрице ионов никеля(II).

С помощью данных РСА, выполненного для соединения **63б**, установлено, что координация с ионом металла осуществляется с участием атомов азота этилендиаминового мостика и атомов кислорода фторацильных групп (рис. 8).

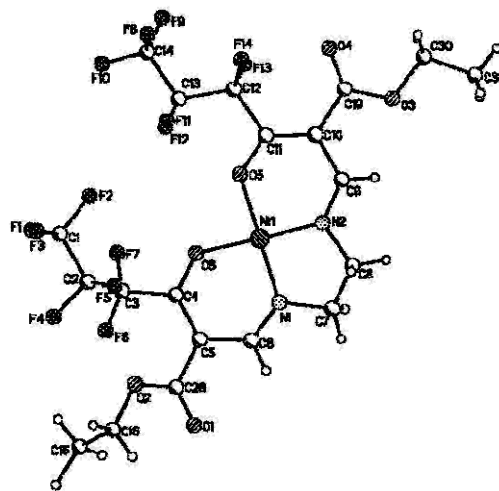
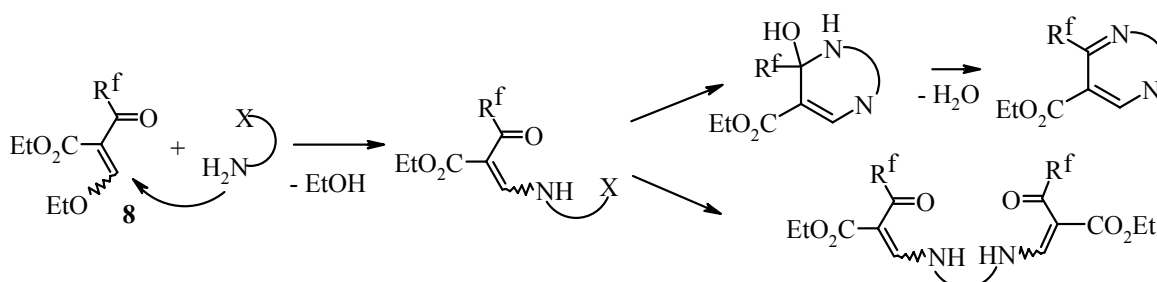


Рис.8 . Общий вид молекулы соединения **63б**.

2.2.3. 3-Оксо-3-фторалкил-2-этоксиметилиденпропионаты в реакциях с нуклеофилами

Таким образом, нами найдено, что ключевым процессом в реакциях эфиров **8** с нуклеофилами является конденсация по этоксиметилиденовому заместителю (центр C^{III}). Дальнейший ход реакции зависит от природы динуклеофила.



В случае диаминов с близкорасположенными аминогруппами (α - и *гем*-диамины) реализуется дальнейшая циклизация по фторацильному остатку с образованием гетероциклических молекул, в то время как диамины, имеющие удаленные аминогруппы, конденсируются со второй молекулой эфира **8**, давая открыто-цепные производные.

3. Биологическая активность синтезированных соединений

В НИИ гриппа РАМН проведен первичный скрининг ряда синтезированных соединений. Найдено, что соединение **126** обладает выраженной противовирусной активностью (ПВА) в отношении исследованных штаммов вируса гриппа А с минимальной цитотоксической концентрацией 60 мкг/мл (таблица 1).

Таблица 1. Противовирусная активность в отношении к вирусу гриппа А.

№ п/п	Название или номер	ПВА, мкг/мл	ПВА (H3N2) (lg ИД ₅₀)	ПВА (H5N1) (lg ИД ₅₀)
1	126	30	2,5	0,5
2	ремантадин	12,5	2,3	-

В ГУ НИИ фтизиопульмонологии Росздрава РФ исследована туберкулостатическая активность ряда синтезированных веществ. Из соединений, испытанных на лабораторных штаммах микобактерий туберкулеза ($H_{37}R_v$), своей активностью выделяется соединение **53в** (таблица 2).

Таблица 2. Туберкулостатическая активность

№ п/п	Название или номер	Концентрация, мкг/мл								
		100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.75	0.36
1	53в	-	-	-	-	-	-	-	-	+
2	Изониазид	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание - подавление роста культуры штамма $H_{37}R_v$, + рост культуры

ВЫВОДЫ

1. Получен ряд новых 2-метилен-3-оксо-3-полифторалкилпропионатов, содержащих в метиленовом фрагменте заместители с различной уходящей способностью (2-арилметилен- и 2-этоксиметилен-3-оксо-3-фторалкилпропионаты), изучено их строение

и синтетические возможности в реакциях с нуклеофильными реагентами, показана перспективность их использования в качестве «блок-синтонов» для органического синтеза.

2. Установлено, что введение во 2-ое положение 3-оксо-3-фторалкилпропионатов замещенной метилиденовой группы кардинальным образом изменяет их реакционную способность, которая определяется характером заместителя при C=C связи:

- для 2-арилметилен-3-оксо-3-фторалкилпропионатов в реакциях с диаминами главным процессом является региоселективное циклоприсоединение по фторацильному фрагменту (реакции с фенилгидразином, мочевидами, аминоазолами), которое может сопровождаться отщеплением воды (реакции с гуанидином, аминопиридином). При взаимодействии этих эфиров с 2-аминопиридином обнаружен единственный случай неселективного протекания гетероциклизации с участием алкоксикарбонилвинильного узла;

- для 2-этоксиметилен-3-оксо-3-фторалкилпропионатов при взаимодействии с аминами первоначальной является конденсация по этоксиметилденовому заместителю, далее в реакциях с α - и γ -диаминами осуществляется гетероциклизация по фторацильному остатку, а с 1,2- и 1,4-диаминами - конденсация со второй молекулой эфира с образованием открыто-цепных продуктов.

3. Найдено, что для фторированных 3-оксо- и 2,4-диоксоэфиров при взаимодействии с альдегидами в водно-спиртовой среде характерно образование кислородсодержащих гетероциклов. При этом фторалкилированные 3-оксо- и 2,4-диоксоэфиры образуют производные тетрагидропирана за счет циклизации по фторацильному заместителю, а пентафторфенилсодержащие эфиры - бензоаннелированные оксагетероциклы в результате внутримолекулярного замещения *орто*-атома фтора пентафторфенильной группы.

4. Получен ряд новых гетероциклических (пиридо[1,2-*a*]пиримидины) и открыто-цепных лигандов-комплексообразователей (*N,N'*-фенилен-, *N,N'*-этиленбис(2-аминометилен-3-оксо-3-фторалкилпропионаты)), способных связывать ионы переходных металлов.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

Статьи в ведущих журналах:

1. Burgart Y.V., Pryadeina M.V., Kuzueva O.G., Kodess M.I., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. Unexpected synthesis of 3,5-diethoxycarbonyl-2-pentafluorophenyl-4-phenyl-7,8,9,10-tetrafluoro-4,5-dihydrobenzo[*b*]oxacin-6-one // Mend. Comm. - 2001. - №3. - P. 119-120.
2. Прядеина М.В., Кузюева О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Взаимодействие фторсодержащих 3-оксоэфиров с бензальдегидом // ЖОрХ. - 2002. - Т. 38. Вып. 2. - С. 244-252.
3. Pryadeina M.V., Kuzueva O.G., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Lyssenko K.A., Antipin M.Yu. Reactions of fluorine-containing 3-oxoesters with aldehydes // J. Fluor. Chem. - 2002. - V. 117, №1. - P. 1-7.
4. Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Кодесс М.И., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. Взаимодействие 2-бензилиден-3-фторацильэфиров с *N,N*-динуклеофильными реагентами // Изв. АН. Сер. хим. - 2004. - № 6. - С. 1210-1215.

5. Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Кодесс М.И., Уломский Е.Н., Русинов В.Л. Получение 7-алкил(арил)-6-алкоксикарбонил-5-фторалкил-1,2,4-три(тетр)азоло[1,5-а]-пиримидинов // ЖОрХ. - 2004. - Т. 40. Вып. 6. - С. 938-943.
6. Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Кодесс М.И., Салоутин В.И. Синтез замещенных пиридо[1,2-а]пиримидинов на основе 2-арилметилен-3-оксо-3-фторалкилпропионатов // Изв. АН. Сер. хим. - 2005. - № 12. - С. 2745-2749.
7. Pryadeina M.V., Kuzueva O.G., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. New reactions of fluorinated 2,4-dioxoesters with aromatic aldehydes // Mend. Comm. - 2006. - V. 16. - № 3. - P. 188-189.

Статьи в сборниках:

8. Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Фторалкилсодержащие 2-бензилиден-3-оксоэфир в реакциях с динуклеофилами. Достижения в органическом синтезе // Сб. статей. Екатеринбург: УрО РАН, 2003. - С. 112-120.
9. Бургарт Я.В., Прядеина М.В., Худина О.Г., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. Синтез фторалкилсодержащих пиримидинов. Азотсодержащие гетероциклы // М.: ICSPF PRESS, 2006. - Т. 1. - С. 223-226.
10. Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Синтез замещенных и конденсированных азолов. Азотсодержащие гетероциклы // М.: ICSPF PRESS, 2006. - Т. 2. - С. 221.

Тезисы докладов:

11. Прядеина М.В., Кузеева О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. Синтез фторалкилсодержащих пиранов. Молодежная научная конференция по органической химии. "Байкальские чтения 2000". Иркутск 2000. С. 84.
12. Прядеина М.В., Кузеева О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. Взаимодействие фторсодержащих 3-оксоэфиров с бензальдегидом. Тезисы докладов молодежной научной школы по органической химии. Екатеринбург 2000. С. 236.
13. Прядеина М.В., Кузеева О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Реакции фторированных 3-оксоэфиров с бензальдегидом. Тезисы докладов молодежной научной школы "Органическая химия XX века". Звенигород 2000. С. 63.
14. Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Взаимодействие фторсодержащих 2-бензилиден-3-оксоэфиров с динуклеофилами. Молодежная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии", Новосибирск 2001. С. 220.
15. Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Фторалкилсодержащие 2-бензилиден-3-оксоэфир в синтезе пиримидинов. Международная конференция "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов", Москва 2001. Т. 2. С. 264.
16. Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Получение производных азолопиримидинов. V Молодежная научная школа-конференция по органической химии. Екатеринбург 2002. С. 366.
17. Прядеина М.В., Кузеева О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Реакции фторсодержащих 2,4-диоксоэфиров с альдегидами. Тезисы докладов. Международной конференции "Кислород- и серусодержащие гетероциклы". Москва 2003. С. 174.

18. Pryadeina M.V., Burgart Ya.V., Shcherbakov K.V. Binuclear azaheterocycles on the basis of 2-benzylyden-2-polyfluoroacyl esters. International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles CNH-2003. Kharkiv 2003. Ukraine. P. 115.
19. Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Мартынова С.В., Салоутин В.И. Получение 7-метил-6-этоксикарбонил-5-трифторметилтетрагидро-1,2,4-три(тетр)азоло[1,5-*a*]пиримидинов. Тезисы докладов VII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. Екатеринбург 2004. С. 363.
20. Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Мартынова С.В., Салоутин В.И. Синтез-2-ариламинометилено-3-фторалкил-3-оксоэфиров. XX Украинская конференция по органической химии. Одесса 2004. С. 553.
21. Burgart Ya.V., Martynova S.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. Fluoroalkyl-containing 3-oxo esters in synthesis of azolo[1,5-*a*]pyrimidines. 7th International Seminar. Scientific advances in chemistry: heterocycles. Catalysis and polymers as driving forces. Ekaterinburg 2004. С. 143.
22. Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Синтез медных (II) комплексов на основе пиридо[1,2-*a*]пиримидинов. XXII Международная Чугаевская конференция по координационной химии. Кишинев 2005. С. 483.
23. Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Синтез этил-2-ариламинометилен-3-оксо-3-полифторалкилпропионатов. 7-я Всероссийская конференция «Химия фтора». Москва 2006. С. Р-16.
24. Pryadeina M.V., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. Phenylene(ethylene)-*N,N'*-bis(ethyl-3-amino-2-polyfluoroacylpropionates) – new ligands for preparation of metalocomplexes. Vth Conference on Cluster's Chemistry and Polynuclear Compounds. Astrakhan 2006. P 83.