

ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ БИОАКТИВНЫХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ПИРИДОНА

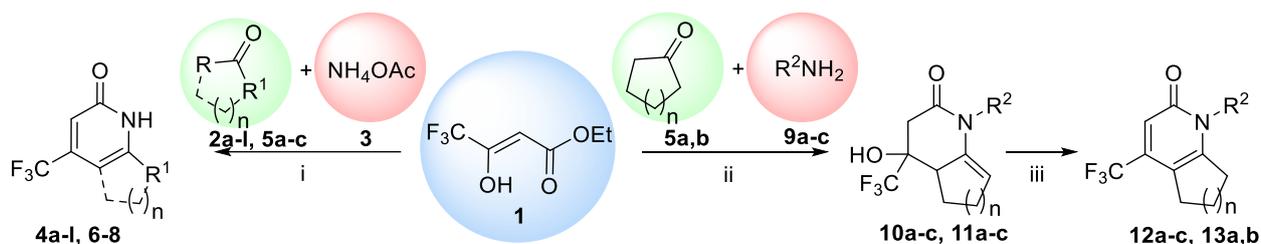
С.О. Куш, М.В. Горяева, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620108, Россия,
г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/20.

E-mail: kso@ios.uran.ru

Разработка нового одnoreакторного мультикомпонентного подхода к синтезу 2-пиридо-на и его производных является привлекательной задачей, так как этот каркас содержится во многих биоактивных молекулах природного происхождения и синтетических лекарственных средствах [1].

В докладе обсуждается трехкомпонентная реакция трифторацетоуксусного эфира **1**, метилкетонов **2a-l** с ацетатом аммония **3**, которая дает 4-(трифторметил)пиридин-2-оны **4a-l** [2]. Показано, что замена метилкетонов **2** на циклокетоны **5a-c** в аналогичной реакции позволяет синтезировать карбоаннелированные производные 2-пиридо-на **6-8**. Введение моноаминов **9a-c** в трехкомпонентную реакцию с трифторацетоуксусным эфиром **1** и циклокетонами **5a,b** приводит к *N*-замещенным 4-гидрокси-4-(трифторметил)-гексагидроциклопента[*b*]пиридин-2-онам **10a-c** и 4-гидрокси-4-(трифторметил)-гексагидрохинолин-2-онам **11a-c**, которые при обработке смесью тионилхлорид/пиридин формируют дегидратированные бициклы **12a-c**, **13a,b**.



2,4: R = Me, R¹ = Me (a), Et (b), Bu (c), *i*-Pr (d), *t*-Bu (e), Ph (f), 4-Me-C₆H₄ (g), 2,4-Me₂-C₆H₃ (h), фуран-2-ил (i), тиен-2-ил (j), пиридин-2-ил (k), пиридин-4-ил (l). **5:** R = R¹ = CH₂; n = 1 (a), 2 (b), 3 (c). **6:** n = 1. **7:** n = 2. **8:** n = 3.
9: R² = C₆H₁₃ (a), Bn (b), фурфурил (c). n = 1, R² = C₆H₁₃ (**10a, 12a**), Bn (**10b, 12b**), фурфурил (**10c, 12c**).
n = 2, R² = C₆H₁₃ (**11a**), Bn (**11b, 13a**), фурфурил (**11c, 13b**).

Условия: i. 1,4-диоксан, Et₃N, 60 °C; ii. 1,4-диоксан, AcOH, Et₃N, 60 °C; iii. SOCl₂/Py (3 экв.), CHCl₃, 25 °C.

Схема 1. Трехкомпонентная реакция 3-оксоэфира **1** и кетонов **2, 5** с аминами **3, 9**

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H, ¹⁹F, ¹³C спектроскопии, элементарным анализом и РСА.

Ряд полученных соединений протестирован на анальгетическую, антибактериальную, антимикотическую и противоопухолевую активность. 2-Пиридоны **4l, 6, 7** показали высокое анальгетическое действие, а этил- и бутилзамещенные пиридоны **4b,c** – антибактериальный эффект выше уровня действия препарата сравнения *спектиномицин*.

Библиографический список

1. A score years' update in the synthesis and biological evaluation of medicinally important 2-pyridones / S. Sangwan, N. Yadav, R. Kumar [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2022. – Vol. 232. – 114199.
2. Facile synthesis of 6-organyl-4-(trifluoromethyl)pyridin-2(1*H*)-ones and their polyfluoroalkyl-containing analogs / S.O. Kushch, M.V. Goryaeva, Ya.V. Burgart [et al.] // Russian Chemical Bulletin. – 2022. – Vol. 71, Iss. 8. – P. 1687–1700.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 21-13-00390.