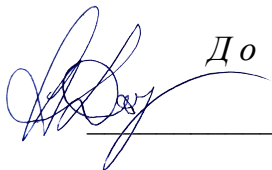


МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В.Н. Каразіна

Кафедра органічної хімії

УДК 547.816

 До захисту допускаю
_____ Завідувач кафедри
«___» _____ 2024 р. д.х.н., проф. А. О. Дорошенко

**ФАГРАЛЬДЕГІД: РЕТРОСИНТЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ ТА ПЛАНУВАННЯ
СИНТЕЗУ**

Кваліфікаційна робота магістра
II курсу хімічного факультету
СОЛОНІНОЇ ВАЛЕНТИНИ
ОЛЕГІВНИ

Науковий керівник

к.х.н., доцент

Максим КОЛОСОВ

ХАРКІВ 2024

Реферат

Кваліфікаційна робота містить: 45 сторінок, 3 розділи, 3 рисунки, 52 схеми та 66 літературних джерел.

Об'єкт дослідження: ретросинтетичний аналіз та планування синтезу фагральдегіду.

Мета роботи: ретросинтетичний аналіз отримання фагральдегіду та обернення ретропроцедури з передбаченням можливих методик, послідовності дій, варіантів очищення та аналізу для синтезу цієї сполуки.

Завдання роботи: провести пошук і аналіз літературних джерел щодо понять ретросинтетичного аналізу, перспективних реакцій для синтезу фагральдегіду (реакції Бейліса-Хілмана, альдольно-котонової конденсації та синтез естерів), провести ретросинтетичний аналіз, запропонувати шляхи його синтезу, передбачити можливі труднощі та їхнє розв'язання, методи контролю і очищення речовин.

Метод дослідження: огляд літератури, пошук інформації через електронну базу даних SciFinder.

Фагральдегід – біологічно активна сполука, ретросинтетичний аналіз якої за найбільш простим шляхом передбачає використання трансформів естерної конденсації, альдольно-котонової конденсації та Бейліса-Хілмана. Синтез фагральдегіду слід проводити за зворотною схемою: реакція γ -пірона з оцтовим альдегідом за реакцією Бейліса-Хілмана, подальша конденсація з малондінітрилом, циклізація в лактон та відновлення нітрильної групи до альдегідної. Для виділення та очищення продуктів взаємодії слід використовувати колонкову хроматографію, перекристалізацію та перегонку з водяною парою, для їхньої ідентифікації – комплекс методів ВЕРХ та ЯМР-спектроскопії.

Ключові слова: ФАГРАЛЬДЕГІД, ПІРОН, РЕТРОН, РЕАКЦІЯ БЕЙЛІСА-ХІЛМАНА, АЛЬДОЛЬНО-КРОТОНОВА КОНДЕНСАЦІЯ, ЕСТЕР, МАЛОНДІНІТРИЛ, ХРОМАТОГРАФІЯ.

Abstract

The qualification work contains: 45 pages, 3 chapters, 3 figures, 52 schemes and 66 literary sources.

Research object: retrosynthetic analysis and planning of fagraldehyde synthesis.

The purpose of the work: retrosynthetic analysis of the production of fagraldehyde and reversal of the retroprocedure with the prediction of possible methods, sequence of actions, options for purification and analysis for the synthesis of this compound.

The task of the work: to conduct a search and analysis of literary sources regarding the concepts of retrosynthetic analysis, promising reactions for the synthesis of fagraldehyde (Baylis-Hillman reaction, aldol-croton condensation and synthesis of esters), to carry out a retrosynthetic analysis, to propose ways of its synthesis, to predict possible difficulties and their solution and methods of monitoring and purification of substances.

Research method: literature review, information search through SciFinder electronic database.

Fagraldehyde is a biologically active compound, the retrosynthetic analysis of which, through the simplest pathway, involves the use of ester condensation transforms, aldol-crotonic condensation, and the Baylis-Hillman reaction. The synthesis of fagraldehyde should be carried out according to the reverse scheme: the reaction of γ -pyrone with acetaldehyde via the Baylis-Hillman reaction, followed by condensation with malonodinitrile, cyclization into a lactone, and reduction of the nitrile group to an aldehyde one. For the isolation and purification of the reaction products, column chromatography, recrystallization, and steam distillation should be employed; for their identification, a combination of HPLC and NMR spectroscopy methods is recommended.

Keywords: FAGRALDEHYDE, PYRONE, RETRON, BAYLIS-HILLMAN REACTION, ALDOL-CROTONIC CONDENSATION, ESTER, MALONODINITRILE, CHROMATOGRAPHY.

ЗМІСТ

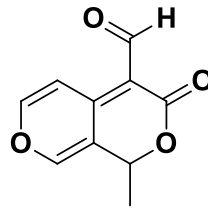
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	7
1.1 Ретросинтетичний аналіз	7
1.2 Реакція Бейліса-Хілмана	10
1.3 Реакція альдольно-критонової конденсації.....	13
1.4 Утворення естерів	17
2 РЕТРОСИНТЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ ФАГРАЛЬДЕГІДУ.....	21
3 ПЛАНУВАННЯ СИНТЕЗУ ФАГРАЛЬДЕГІДУ	27
ВИСНОВКИ.....	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	39

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Am	аміл (пентил)
Bn	бензил
Bu	бутил
Cy	циклогексил
DABCO	1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан
DBU	1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCC	<i>N,N'</i> -дициклогексилкарбодимід
DCE	1,2-дихлоретан
DCM	дихлорметан
DCU	<i>N,N'</i> -дициклогексилсечовина
DIBAL	диізобутилалюміній гідрид
DMAP	4-диметиламінопіридин
Et	етил
EWG	електроноакцепторна група
h	години
Hex	гексил
MBH	реакція Бейліса–Хілмана
Me	метил
Nu	нуклеофіл
Ph	феніл
Pr	пропіл
RT	кімнатна температура
TM	цільова сполука
TMSOTf	триметилсилілтрифторметансульфонат
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
РА	ретросинтетичний аналіз
ЯМР	ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Про виділення фагральдегіду з кори та листя вічнозеленого дерева *Fagraea fragrans*» (Тембусу), яке поширене в районах від Бірманії до Індомалазії, було уперше повідомлено французькими вченими у 2008 р. Речовина виявила антималярійні та жарознижувальні властивості, що було особливо важливим для розуміння традиційного медичного застосування цієї рослини в різних регіонах, де вона росте [1].



Так, у Південно-Східній Азії відвар з *F. fragrans* (з листя, кори, гілочок) використовують для лікування дизентерії, малярії, лихоманки та як протиастматичний засіб [2]. Крім того, речовини, виділені з коренів та квіток *F. fragrans* виявили помірну цитотоксичність проти низки типів ракових клітин [3, 4].

До того ж, у 2016 р. було виявлено підсилюючу дію сполук рослинного походження, виділених з *F. fragrans*, при поєднанні з антибіотиком еритроміцином для лікування інфекцій, спричинених *Mycobacterium smegmatis* [2].

Зглядаючись на спектр біологічної активності фагральдегіду та відсутність відомих шляхів його синтетичного отримання, розробка підходів до синтезу та, врешті, опрацювання методик і одержання цієї речовини є актуальним.

Метою даної роботи є ретросинтетичний аналіз отримання фагральдегіду та обернення ретропроцедури з передбаченням можливих методик, послідовності дій, варіантів очищення та аналізу для синтезу цієї сполуки.

1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

У літературному огляді розглянуто основні положення ретросинтетичного аналізу (РА), а також надано інформацію відносно найбільш очевидних з точки зору мнемонічних асоціацій шляхів розчленення молекули фагральдегіду – ретрореакцій Бейліса-Хілмана, естерної та альдольно-кетонової конденсації.

Зазначимо, що синтез неанельованої системи пірано[3,4-с]піран-2(1*H*)-ону є на даний час невідомим.

1.1 Ретросинтетичний аналіз

До початку 1970-х років для синтезу органічних молекул хіміки використовували те, що можна назвати «методом мнемонічних асоціацій» – тобто, у структурі цільової речовини слід було розглядати фрагменти відомих доступних речовин, на яких і мав базуватися подальший синтез. Наприклад, для таких складних об'єктів, як стероїди, подібний підхід мав базуватися як на досконалому володінні усім арсеналом хімічних перетворень, так і на неабиякій здатності хіміка до аналізу та фантазії [5].

Ретросинтетичний аналіз (РА) – це формалізований методологічний підхід, запропонований Е.Д.Корі у в 1960-х роках, який використовують в органічній хімії для систематичного планування синтезу складних молекул. Цей підхід дозволяє аналізувати молекулярну структуру цільової сполуки (ТМ) та поступово спрощувати її до більш доступних попередників (ТМ1, ТМ2, ...) шляхом використання так званих трансформів (ретрореакцій) – уявних процесів, обернених до прямих реакцій. При цьому утворюються одна або більше простіших структур (ТМ1, ТМ2, ...), до кожної з яких теж послідовно застосовуються певні трансформи з отриманням ще простіших речовин аж до тих пір, поки не будуть знайдені доступні для дослідника речовини [6].

Оскільки трансформи стосуються будь-якої реакції, то і тип спрощення молекули буде певним: розчленення (**D**, зворотне до конденсації), розкриття циклу (**RGD**, зворотне до циклізації), перегрупування (**Rt**), приєднання (**R**, зворотне до відщеплення) тощо [7].

Після проведення РА потрібно провести обернення схеми, тобто створити послідовності хімічних перетворень (синтезів) з указанням умов. Як правило, кількість експериментальних (синтетичних) операцій більше, ніж ретросинтетичних, оскільки при РА часто враховуються лише принципові ланки, а такі операції, як введення та зняття захисних груп, прості перетворення функціональних груп вважаються очевидними [7].

Принципово за допомогою РА спрощувати більш-менш складну молекулу можна багатьма шляхами, тому завдання хіміка полягає обрати оптимальний шлях, який базується не тільки на кількості стадій (часі роботи) прямого синтезу, а й на доступності реагентів, селективності взаємодії тощо [7].

Простими прикладами РА можуть бути трансформ естерифікації (схема 1.1) [8].

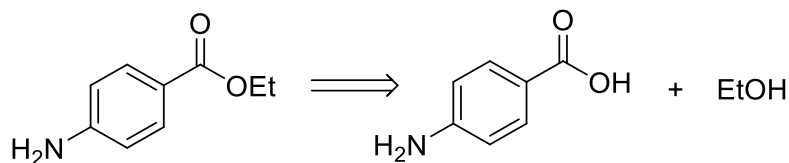


Схема 1.1

або нітрування (схема 1.2) [8].

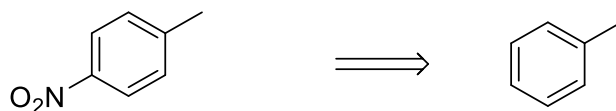


Схема 1.2

Для реальних молекул найчастіше є декілька варіантів РА та синтезу речовини. Наприклад, на схемі 1.3 наведено два можливі варіанти синтезу ТМ. Ретрореакція «а» є зворотною до [4+2]-циклоприєднання (потужний метод створення циклогексенів), а «b» – до реакції естерифікації. Зауважимо, що саме шлях «а» дозволяє проаналізувати найскладніший фрагмент молекули [9].

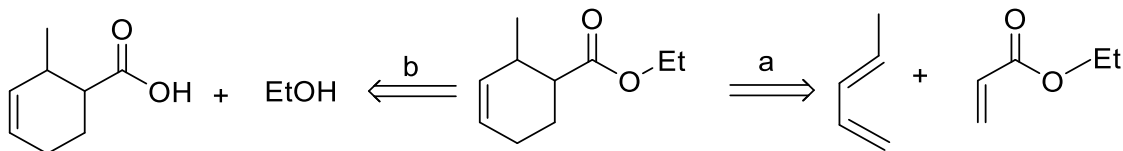


Схема 1.3

Відзначимо, що РА, наведений на схемі 1.3, не враховує регіо- та стереоселективності реакції Дільса-Альдера, тому за кожною ретрореакцією має плануватися синтетична схема для перевірки вірності припущень.

При розгляді РА окремо слід виділити такі поняття, як ретрон та синтон.

Ретрон – це частина молекулярної структури, яка повністю відповідає проведенню певного ретросинтетичного перетворення. Ретрони є фундаментальним поняттям у РА, яке використовується для визначення ключових структурних фрагментів молекули, що дозволяють ідентифікувати найбільш придатні хімічні реакції для її синтезу. Ретрони допомагають хімікам «рухатись назад» від цільової молекули до простіших попередників, виділяючи структурні елементи, які вказують на конкретні реакції [6].

Розуміння ретронів також сприяє прогнозуванню синтетичних перетворень та допомагає уникнути небажаних побічних реакцій. Здатність розпізнавати ретрони в молекулярних структурах значно покращує здібність хіміка швидко знаходити можливі синтетичні шляхи та оптимізувати процес синтезу [10].

Наприклад, вторинні спирти можуть бути ретронами одночасно для реакцій альдегідів з металорганічними реагентами (трансформ Гриньяра) або для відновлення кетонів (трансформ відновлення) (схема 1.4) [11]:

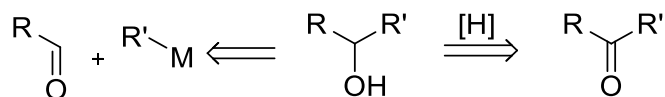


Схема 1.4

Синтон у ретросинтетичному аналізі, у свою чергу, є уявним фрагментом цільової молекули, який відповідає можливому вихідному реагенту в процесі ретросинтезу цієї молекули. Наприклад, у реакції Фріделя-Крафтса ретроном є

ациларен, а синтонами, – ацил-катіон та арил-аніон, яким відповідають реальні реагенти – ацилхлорид (ангідрид, естер тощо) та арен (між синтонами та реальними реагентами поставлено знак відповідності) (схема 1.5) [8]:

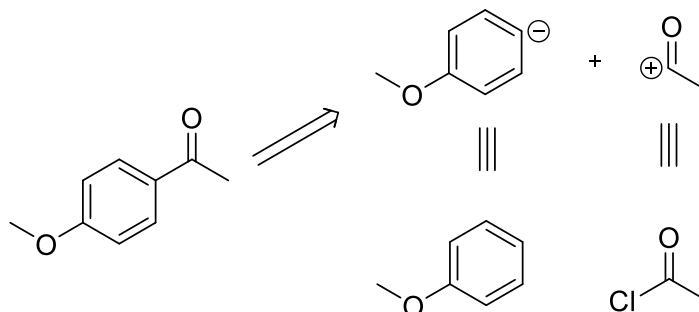


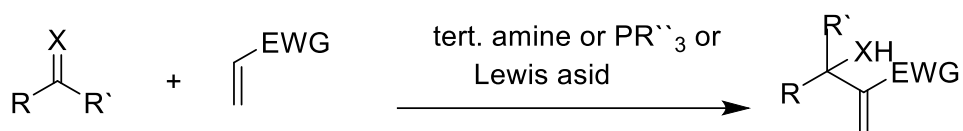
Схема 1.5

Підкреслимо, що після проведення РА синтонові слід поставити у відповідність реальні реагенти, інакше РА-процедура не матиме реального значення.

Цікаво, що, хоча термін «синтон» було запроваджено Е. Дж. Корі у 1967 році [12], у 1988 році він зазначив, що “слово синтон тепер стало використовуватися для позначення синтетичного будівельного блоку, а не ретросинтетичних структур фрагментації” [6]. Вірогідно, можна переформулювати дане твердження таким чином, що з набуттям досвіду хіміку-органіку під час РА для операцій не обов’язково оперувати синтонами – він може одразу пропонувати певні реагенти.

1.2 Реакція Бейліса-Хілмана (МБХ)

Реакція Бейліса–Хілмана (або Моріті-Бейліса-Хілмана) є взаємодією між EWG-активованим алкеном і електрофілом (карбонільною сполукою або її аналогами) у присутності таких нуклеофільних каталізаторів, як третинні аміни або фосфіни. Продуктом реакції є функціоналізований аліловий спирт (або його аналоги), який містить акцепторну групу [13, 14]. Адукти Бейліса-Хілмана з їх функціональною різноманітністю є важливими вихідними речовинами для багатьох синтетичних процесів, включно з синтезом медично значущих препаратів. Загальна схема реакції наведена нижче (схема 1.6) [15].



R = aryl, alkyl, heteroaryl; R' = H, COOR, alkyl; R'' = aryl, alkyl;
 X = O, NCOOR, NTs, NSO₂Ph, NP(=O)R₂, NPh₂ etc.

EWG = electronwithdrawing group: COR, CHO, CN, COOR,
 PO(OEt)₂, SO₃Ph, SO₂Ph,
 SPh, CONR₂, COSR etc.

Схема 1.6

Найчастіше компонентами, які беруть участь у реакції Бейліса-Хілмана, є EWG-активовані алкени – акрилати або α,β -ненасичені карбонільні сполуки. Каталізаторами найчастіше виступають третинні аміни типу DABCO або фосфіни [16].

Серед особливостей МБХ слід відзначити, що вона є тримолекулярною, тому потребує якомога більших концентрацій реагентів та каталізатора [17].

Додамо, що внаслідок використання несиметричних карбонільних сполук утворюється хіральний центр, що відкриває можливості для асиметричного синтезу. Якщо дозволяє будова обох компонентів (активованого алкenu і електрофілу), у подальшому можливі внутрішньомолекулярні реакції, що призводять до отримання карбо- або гетероциклічних сполук [16].

Загальний механізм реакції Бейліса-Хілмана наведений на схемі 1.7 [18].

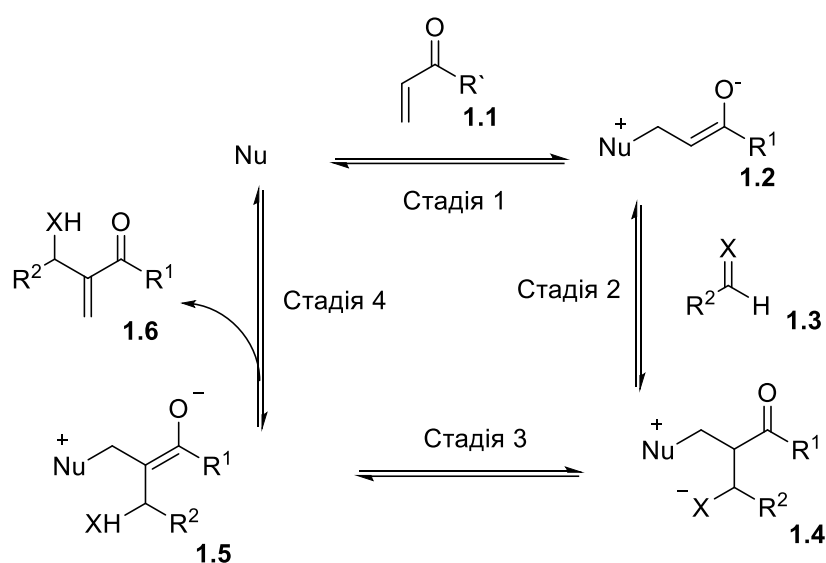


Схема 1.7

Вважається, що він формально включає послідовність Міхаєлівського приєднання, альдольної реакції та β -елімінування. На першій стадії відбувається приєднання нуклеофільного каталізатора до акцептора Міхаєля **1.1** з утворенням еноляту **1.2** (стадія 1), який у подальшому взаємодіє з альдегідом або ациліміном **1.3**, утворюючи другий цвіттерйонний проміжний продукт **1.4** (стадія 2). Далі відбувається прототропний зсув (стадія 3), після чого β -елімінування проміжної сполуки **1.5** призводить до утворення продукту **1.6** з одночасним відновленням каталізатора (стадія 4).

Для пояснення зсуву протону було запропоновано два альтернативних перехідних стани (**1.7** і **1.8**), (схема 1.8).

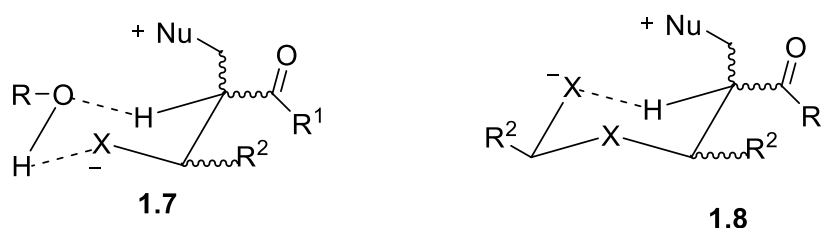


Схема 1.8

Про участь сполуки типу **1.7** свідчить той факт, що реакція прискорюється у присутності протонних розчинників, і що вона може бути автокаталітичною [18].

Аддукти Бейліса–Хілмана та їх похідні широко використовуються для синтезу гетероциклічних сполук і різноманітних циклічних структур. Прикладом є конденсація саліцилальдегідів та акрилонітрилу з утворенням 3-ціано-2H-хроменів (схема 1.9) [19].

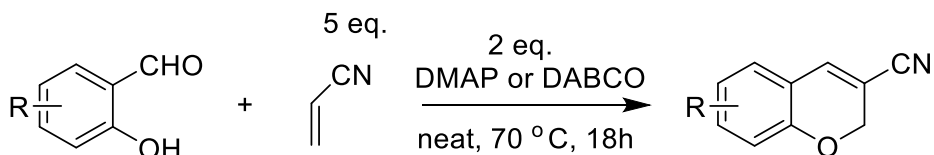


Схема 1.9

Прикладом високодіастереоселективної внутрішньомолекулярної реакції є циклізація альдегідоакрилату **1.9** (Схема 1.10) [20].

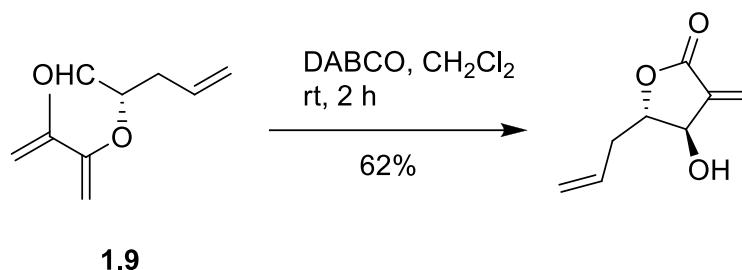


Схема 1.10

Слід зазначити випадок індукованої електрофілами реакції Бейліса-Хілмана, де обробка піридин-2-карбальдегіду алкілвінілкетонами та циклічними енонами за допомогою TMSOTf дозволила здійснити однореакторний синтез індолізинів (схема 1.11) [20].

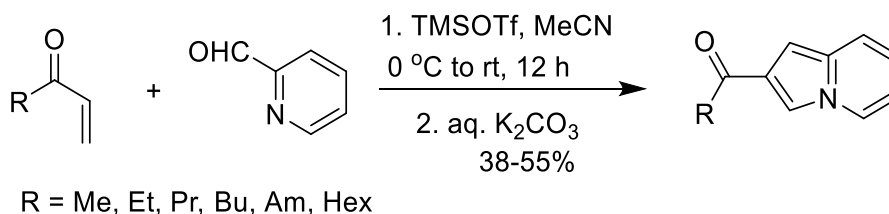


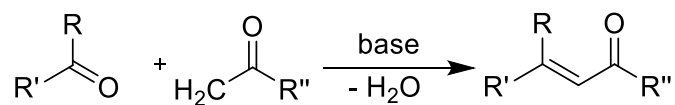
Схема 1.11

1.3 Реакція альдольно-кетонової конденсації

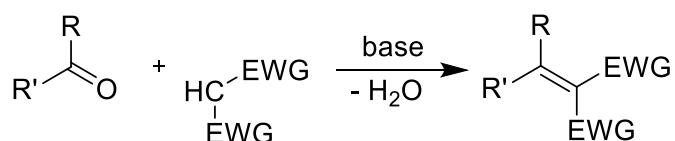
У даному розділі ми будемо розглядати реакції Кляйзена-Шмідта та Кньовенагеля, які перебігають у відносно м'яких умовах (у порівнянні, наприклад, з конденсацією Перкіна або Штоббе) [21, 22].

Реакція альдольно-кетонової конденсації полягає у взаємодії карбонільних сполук (карбонільний компонент) з метиленактивними сполуками, як правило, в основному середовищі. При цьому реакція Кляйзена-Шмідта передбачає використання альдегідів або кетонів як метиленактивних компонентів, а у реакції Кньовенагеля метиленактивним компонентом виступає двічі активована метиленова

група. Продуктами цих реакцій є EWG-алкени, наприклад, α,β -спряжені карбонільні сполуки (схема 1.12) [23]:



конденсація Кляйзена-Шмідта



конденсація Кньовенагеля

Схема 1.12

Логічно, що у разі основного каталізу сила основи у разі конденсації Кньовенагеля може бути меншою внаслідок більш високої кислотності метиленового компонента реакції (наприклад, третинний амін замість неорганічного гідроксиду у реакції Кляйзена-Шмідта) [24]. Утім, у деяких випадках реакція альдольно-кртонової конденсації може проводитись і у кислотному середовищі.

Механізм обох реакцій подібний, причому відбувається проміжне формування альдолю. У лужному середовищі відбувається депротонування метиленового компонента з формування еноляту, який у подальшому приєднується до карбонільного компонента, після протонування формуючи альдоль, який дегідратується під дією основи за механізмом типу E₁cB (схема 1.13) [25]:

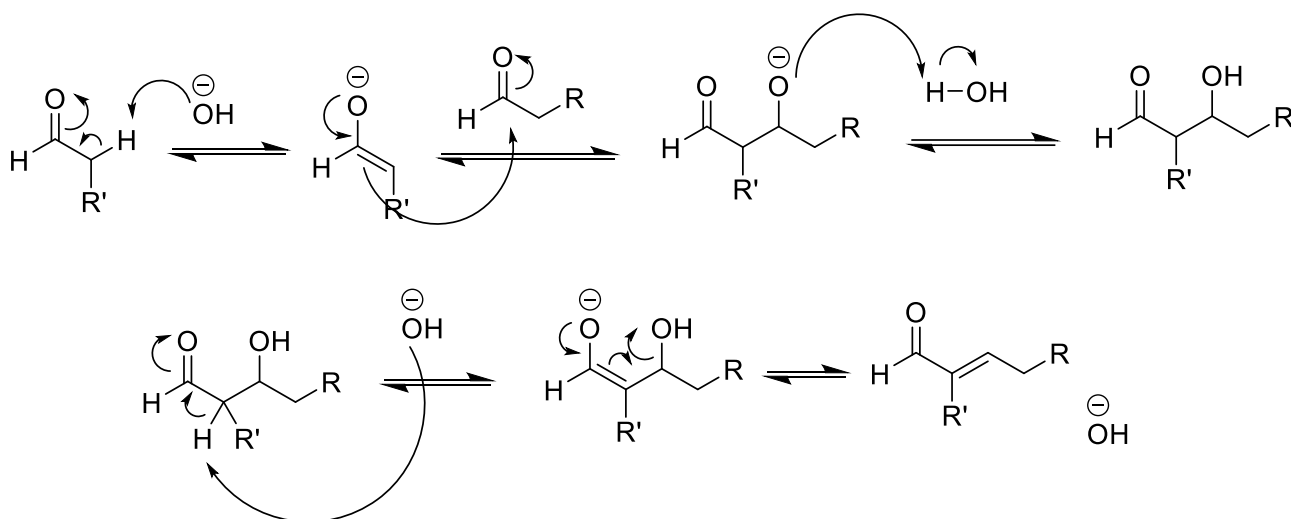


Схема 1.13

Кислотний катализ процесів альдольно-кетонової конденсації передбачає формування енольної форми метиленового компонента, приєднання енолу до карбонільного компонента і подальшу дегідратацію альдоля (схема 1.14) [26]:

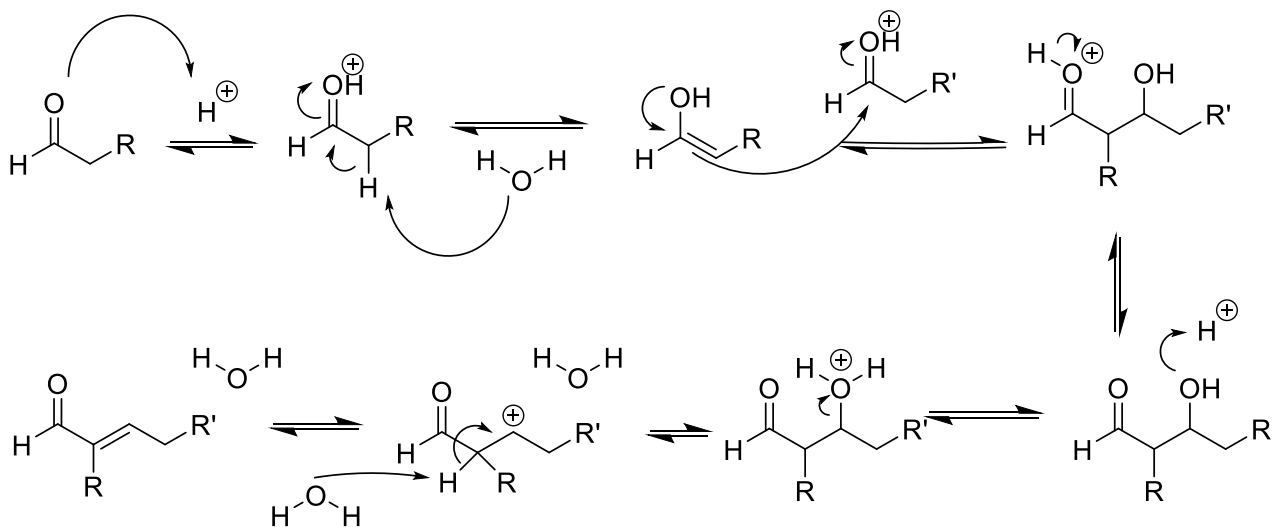


Схема 1.14

Прикладом реакції Кляйзена-Шмідта є синтез дибензиліденацетону з безальдегіду та ацетону (схема 1.15) [27, 28].

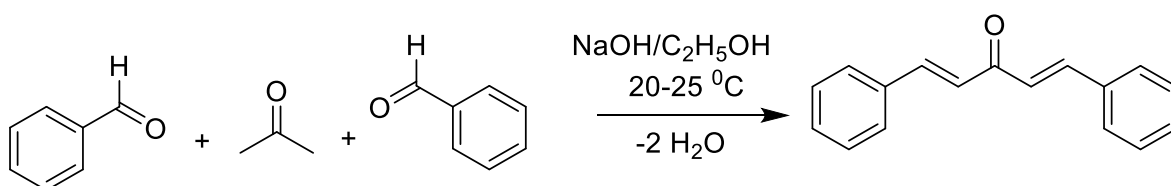


Схема 1.15

Зрозуміло, що у разі виявлення метиленактивних властивостей карбонільною сполукою може проходити реакція «самоконденсації» з утворенням симетричного альдолю (схема 1.16) [29]:

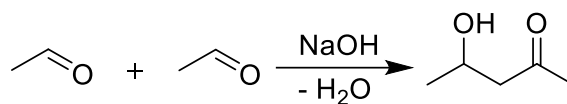


Схема 1.16

Зрозуміло, що для селективного проведення альдольної та кротонової конденсацій між карбонільними сполуками схожої кислотності слід використовувати інші методи – наприклад, реакцію Мукаями [30] або взаємодію літєвих енолятів з карбонільними сполуками [31].

Першим повідомленням про реакцію типу Кньовенагеля у 1894 році була публікація [32], де наводилися дані про конденсацію формальдегіду з діетилмалонатом у лужному середовищі, що призводило до утворення біс-аддукту, як показано на схемі 1.17. Очевидно, що продукт реакції утворюється внаслідок приєднання за Міхаелем до проміжного метилендіетилмалонату.

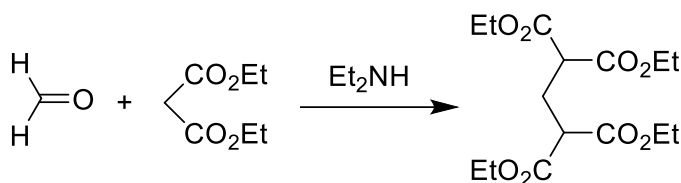


Схема 1.17

Згодом ця реакція була розширена за рахунок використання різних ароматичних бензальдегідів, які можуть утворювати два різні продукти залежно від температури, як це зображено на схемі 1.18.

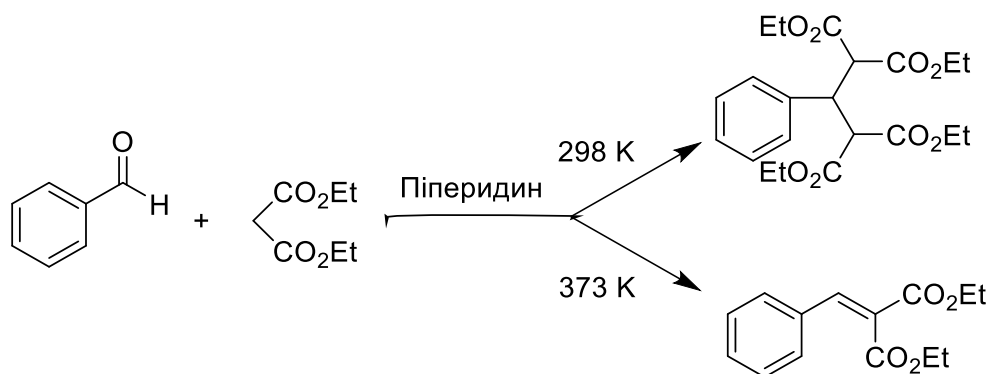


Схема 1.18

У випадках, коли карбонільна сполука не може енолізуватися, конденсація Кньювенагеля перебігає з гарними виходами. Наприклад, реакція 2-метоксибензальдегіду з похідним тіобарбітурової кислоти в етанолі у присутності піперидину призводить до утворення продукту з виходом 85 % (схема 1.19) [33].

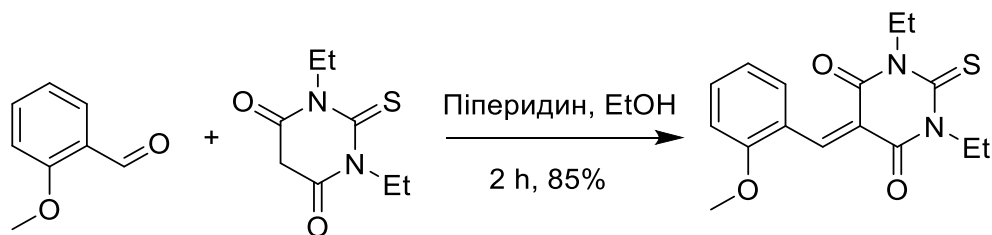


Схема 1.19

1.4 Утворення естерів

Серед великої кількості способів формування естерного угруповування ми розглянемо безпосередню взаємодію кислот та спиртів, формування естерів через галогенангідриди та реакцію переестерифікації. У будь-якому разі ці процеси включають стадію ацилювання.

Типова реакція естерифікації за Фішером передбачає нагрівання суміші карбонових кислот із надлишком відповідних спиртів у присутності кислоти (сульфатна, толуолсульфонова тощо), як показано на схемі 1.20. Після певного часу реакція досягає рівноваги, що залежить від її кінетики та термодинаміки. Щоб

змістити рівновагу праворуч, зазвичай додають надлишок одного з реагентів (найчастіше спирту) або постійно видаляють воду з реакційної суміші [34].

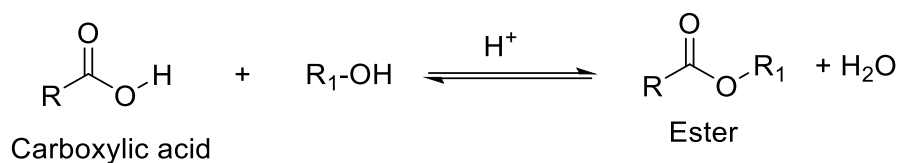


Схема 1.20

Загальний механізм естерифікації Фішера у кислому середовищі показано на схемі 1.21 [35]:

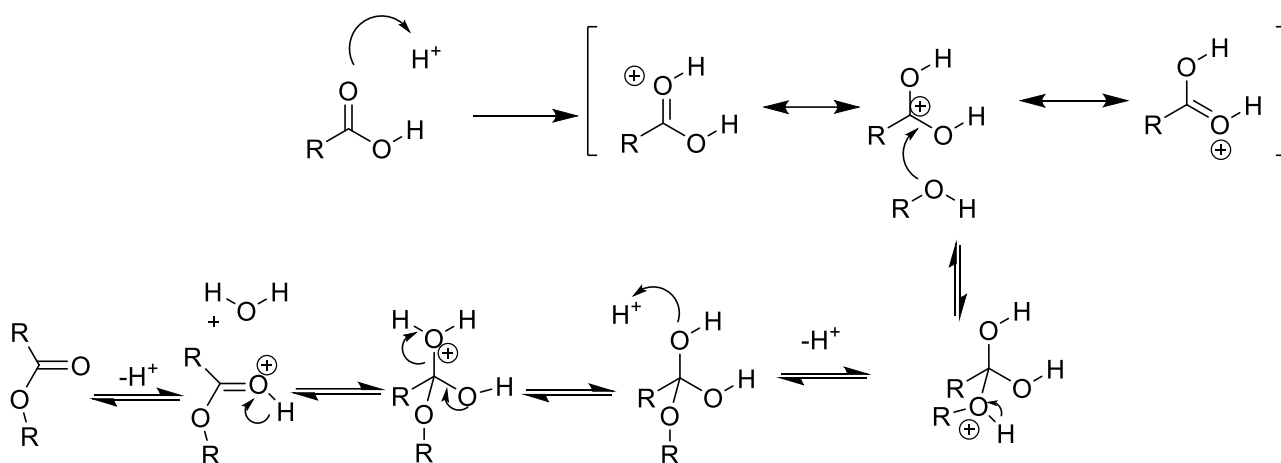


Схема 1.21

Прикладом реакції може бути конденсація 1-фенілетанолу та бензойної кислоти (схема 1.22) [36]:

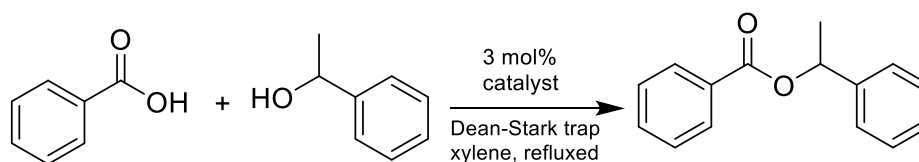


Схема 1.22

Очевидно, що наведені умови доволі жорсткі. У разі робіт із лабільними речовинами доречно використовувати естерифікацію за Штегліхом, яка передбачає використання DCC у присутності DMAP (схема 1.23) [37]:

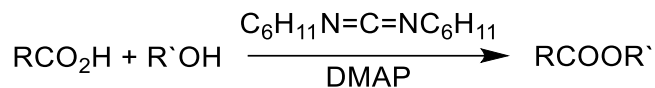


Схема 1.23

Загальний механізм подібної взаємодії зображено нижче (схема 1.24) [37].

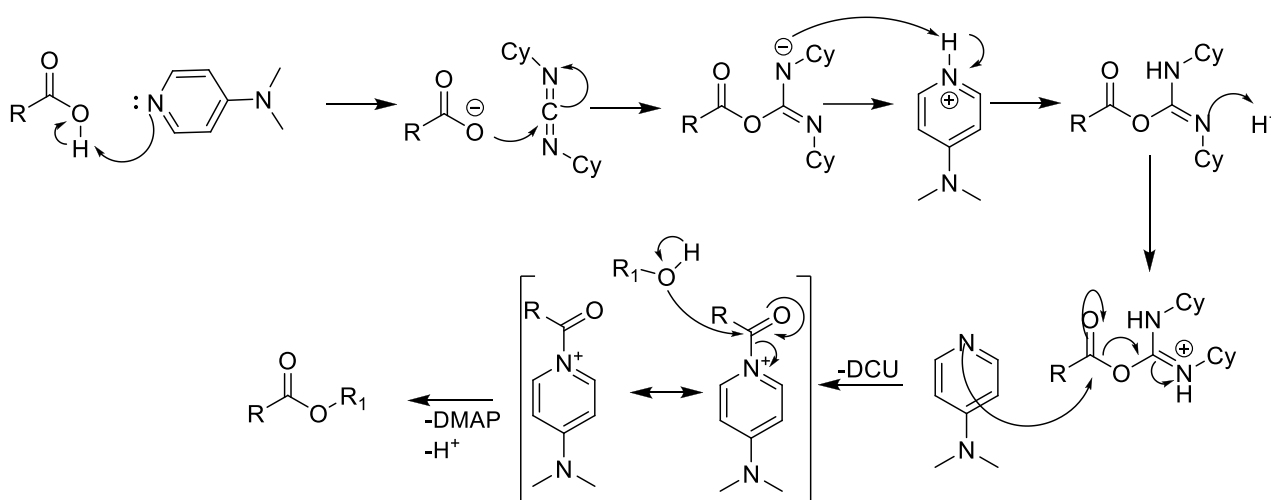


Схема 1.24

Прикладом використання пари DCC/DMAP є взаємодія *трет*-бутилового спирту з 3-метоксиізонікотинової кислотою [38]:

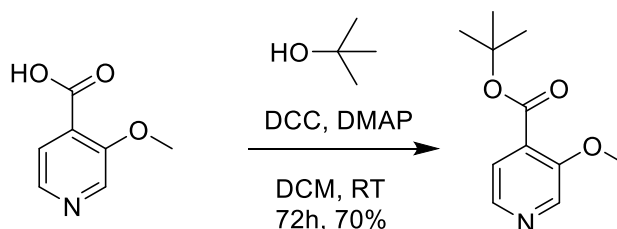


Схема 1.25

Окрім того, гарним способом отримання естерів є взаємодія хлорангідридів зі спиртами у присутності органічних основ, наприклад (схема 1.26) [20]:

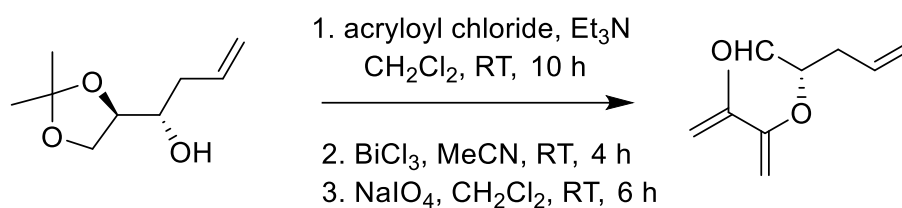


Схема 1.26

Нарешті, переестерифікація також може бути шляхом синтезу естерів. Наприклад, залишок високомолекулярного спирту може бути введений до естерного залишку у разі видалення низькомолекулярного спирту при високій температурі (схема 1.27) [39]:

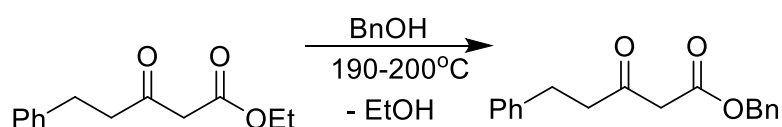


Схема 1.27

Зокрема, низка способів синтезу лактонів базується саме на переестерифікації (схема 1.28) [40]:

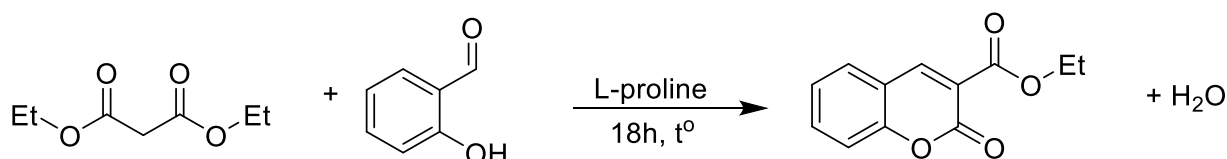


Схема 1.28

2 РЕТРОСИНТЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ ФАГРАЛЬДЕГІДУ

Як вже відзначалося, система фагральдегіду – неанельованого пірано[3,4-*c*]піран-2(1*H*)-ону залишається на даний час невідомою, тому будь-які методи синтезу фагральдегіду мають спиратися на відомі аналоги лише дотично, що є і складним, і водночас цікавим завданням.

Одразу скажемо, що молекула фагральдегіду вважається нами складною та такою, що потребує ретросинтетичного аналізу та подальшого синтезу з використанням простіших (або більш низькомолекулярних) сполук (а не, скажімо, розщеплення умовної доступної вихідної молекули на фрагменти), ніж вона сама, та не підлягає синтезу шляхом перегрупувань.

При проведенні ретросинтетичного аналізу молекули фагральдегіду ми завжди спиралися на реальність прямих (синтетичних) процесів та відомі та надійні синтетичні процедури, щоб не перетворити ретросинтетичний аналіз на саомету або на глибоке дослідження принципово нових реакцій, і, врешті-решт, синтезувати дану сполуку і, можливо, низку її похідних.

Реакції циклоприєднання типу [4+2] як можливий перспективний шлях аналізу шестичленних циклів були відкинуті нами від розгляду внаслідок спряженого характеру структури ТМ та наявності двох гетероциклічних кілець, що зробило би вихідні сполуки важкодоступними.

Молекула фагральдегіду (рисунок 2.1) містить 2 гетероциклічні кільця та бічні замісники. Очевидно, що на тому чи іншому етапі має бути здійснене формування «піронового» (P) та «лактонного» (L) кільця.

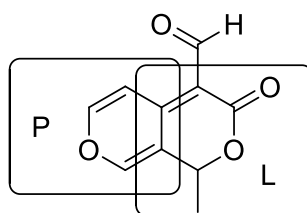


Рисунок 2.1

Будь-яке очевидне спрощення кільця Р (рисунок 2.1) шляхом розщеплення певних зв'язків призводитиме до формування нестабільних або більш складних проміжних сполук – енолів, поліенів тощо. Тут і далі ми наводитимемо спрощений вигляд ретросинтетичного аналізу, уникаючи синтони, одразу наводячи певні реальні реагенти та їхні еквіваленти, які відповідають трансформам. Нижче наведено декілька можливих шляхів розчленень принципово різних ланок кільця Р молекули фагральдегіду (схема 2.1):

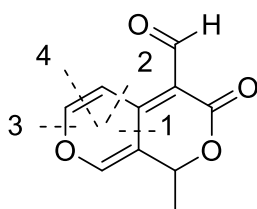


Схема 2.1

Наприклад, шляхи розщеплення «1» та «2» (схема 2.1), очевидно, вимагають використання крос-сполучення та, у будь-якому разі, вихідні сполуки, що відповідають наведеним ретронам, є ще більш складні, ніж ТМ (схема 2.2):

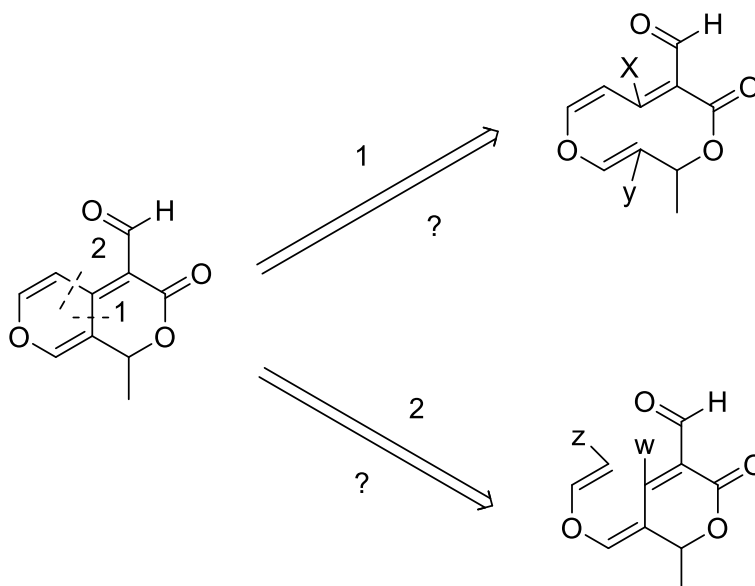


Схема 2.2

Розщеплення за шляхом «3» (відповідно схемі 2.1) має зводитися до двох енолів (енолятів), безпосередня взаємодія яких за обмеженою кількості стадій є маловірогідною (схема 2.3):

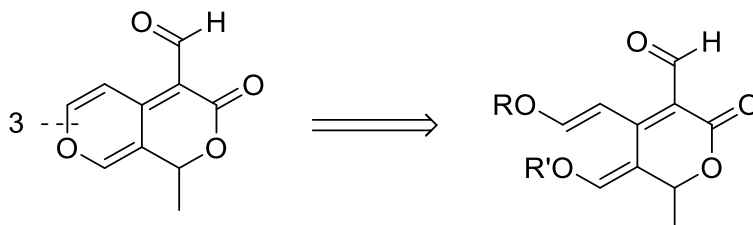


Схема 2.3

Розщеплення за шляхом «4», у свою чергу, призводить до класу ациклічних напівпродуктів, синтез яких, вірогідно, ще більш комплексний, ніж для ТМ, а набір стандартних процесів (реакції Віттіга, Хорнера-Емонса, метатезису, відновлювальної конденсації карбонільних сполук тощо) є сумнівним для застосування із-за конфігурації сусіднього циклу та можливості перебігу неочевидних побічних процесів (схема 2.4).

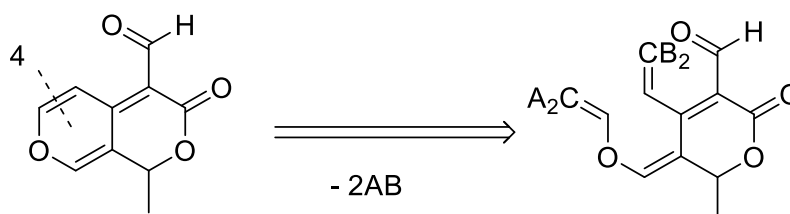


Схема 2.4

Додатково зазначимо, що, вірогідно, пірановий цикл («P» на рисунку 2.1) має певні ознаки ароматичності за рахунок спряження з карбонільними фрагментами [41] (схема 2.5).

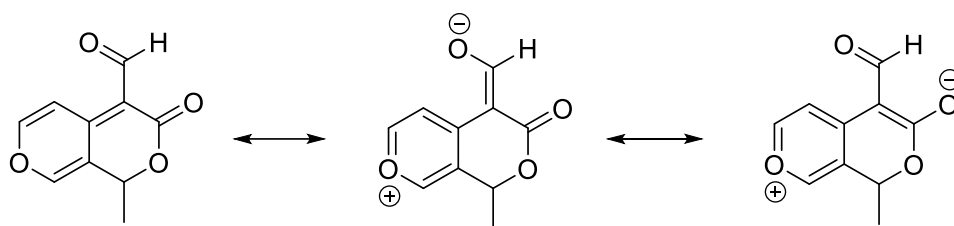
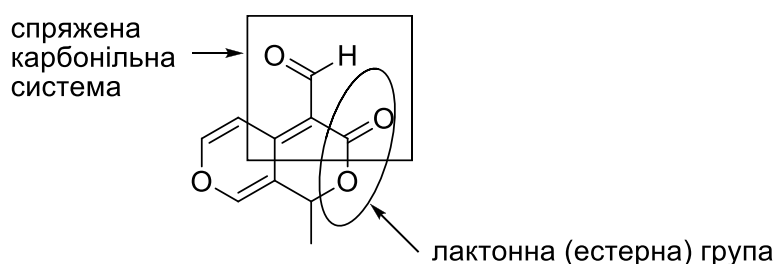


Схема 2.5

Як проміжний висновок, можна відзначити, що РА молекули фагральдегіду шляхом розщеплення кільця «Р» (рисунок 2.1) є неперспективним, оскільки призводить до потреби використовувати ще більш складні вихідні речовини та неочевидні перетворення.

Якщо ж ми розглянемо ТМ (рисунок 2.1) з боку розчленення циклу «L», то одразу можемо відзначити наявність спряженого карбонільного фрагмента та естерної (лактонної) групи (рисунок 2.2):



фрагменти циклу "L" ТМ (з рисунку 2.1)

Рисунок 2.2

Якщо застосувати РА для цих двох груп, синтонами стають структури типу **2.1** (схема 2.6, трансформ А) та **2.2** (схема 2.6, трансформ В).

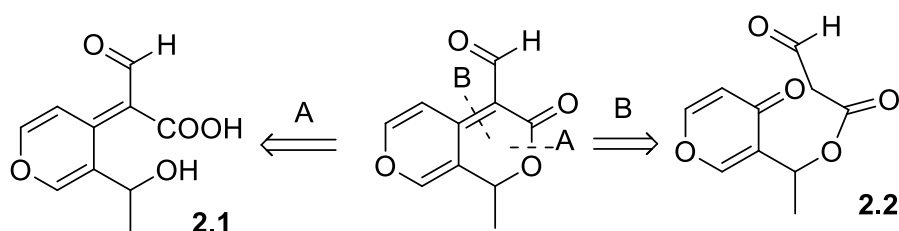


Схема 2.6

Зрозуміло, що при РА за шляхом А, перш за все, використовується ретрореакція естерної конденсації (див. п. 1.4), а за шляхом В – ретрореакція альдольно-кетонової конденсації (див. п. 1.3) чи їхні еквіваленти (схема 2.6).

Наприклад, існування реальної сполуки, яка б відповідала синтонові **2.2**, залишається під великим питанням внаслідок наявності формілестерної групи.

При подальшому аналізі структур **2.1** та **2.2** виявляється, що їх можна звести до двох принципово тотожних структур. Так, при застосуванні ретрореакції естерифікації щодо сполуки **2.1** утворюються такі ж структури **2.3** та **2.4**, як і при використанні ретрореакції альдольно-кетонової конденсації (трансформ Кньюенагеля, зглядаючись на одночасну наявність карбонільної та карбоксильної груп) по відношенню до структури **2.2** (схема 2.7).

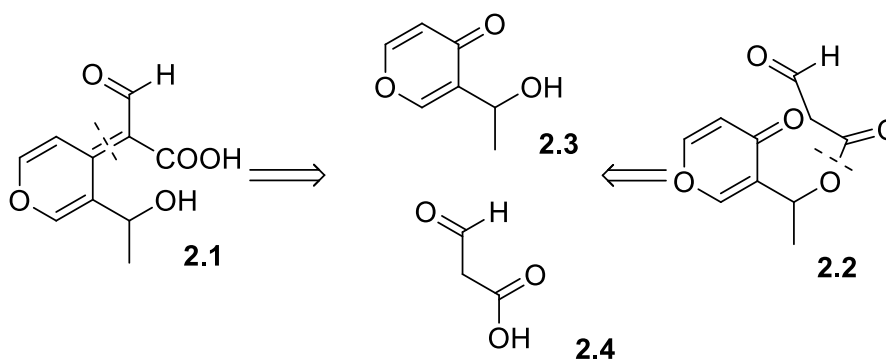


Схема 2.7

При цьому ретрон **2.3** трансформом Бейліса-Хілмана до γ -пірону та оцтового альдегіду, причому γ -пірон є доступною речовиною (схема 2.8).

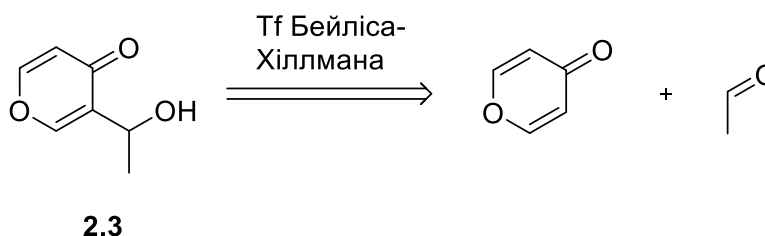


Схема 2.8

З іншого боку, до структури типу **2.1** можна застосувати трансформ Бейліса-Хілмана, отримавши взаємодію синтону **2.5** та оцтового альдегіду. У свою чергу, структура **2.5** підлягає очевидному РА на γ -пірон та синтон типу **2.4** за ретрореакцією Кньовенагеля (схема 2.9).

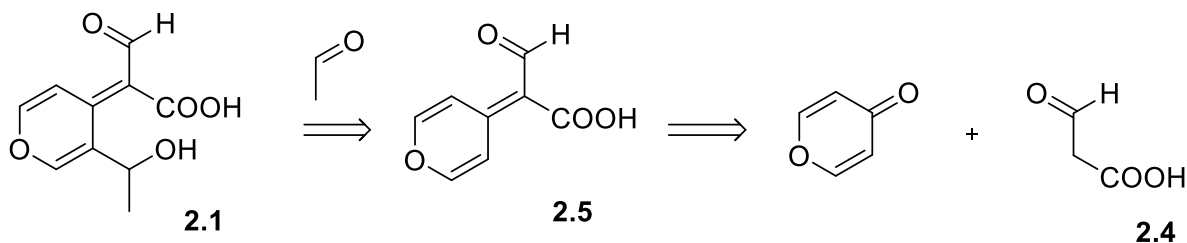


Схема 2.9

Таким чином, поєднуючи наведені потенційні шляхи РА молекули фагральдегіду, при плануванні синтезу слід орієнтуватися на такі вихідні речовини, як γ -пірон, аналоги маленової кислоти та ацетальдегід (або їхні синтетичні еквіваленти), причому послідовність прямих принципових реакцій слід розглянути окремо (реакція Кньовенагеля, а потім Бейліса-Хілмана, або навпаки).

Обернення РА-процедури у синтез та безпосереднє його планування розглянуто у розділі 3. Там же надані відомі дані щодо реакційної здатності споріднених структур, варіанти проведення послідовності процедур, а також застереження відносно труднощів, які можуть виникнути.

3 ПЛАНУВАННЯ СИНТЕЗУ ФАГРАЛЬДЕГІДУ

У даному розділі подано обернення процедури РА молекули фагральдегіду, наведене у розділі 2. Паралельно розглянуто відомі споріднені процеси, застереження та очевидні вади, шляхи можливого очищення та аналізу сполук. При цьому процес перетворення РА на план синтезу надано в оберненому порядку, тобто від вихідних сполук через проміжні сполуки до цільової молекули.

Зазначимо, що, хоча γ -пірон є відомою речовиною, він доволі коштовний, тому доцільним є його синтез, враховуючи численні операції з опрацювання наступних стадій.

На першому етапі отримання γ -пірону проводять синтез ацетондіоксалевого естеру **3.1** з ацетону та діетилоксалату за конденсацією Кляйзена в етанолі у присутності етилату натрію (схема 2.5) [42].

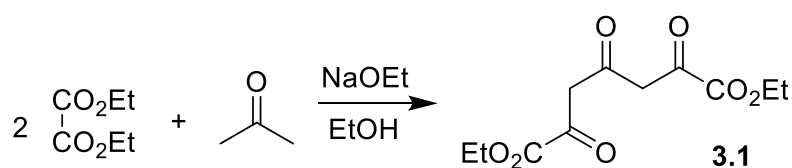


Схема 3.1

На другому етапі проводять гідроліз естеру **3.1** соляною кислотою з одночасною циклізацією до 4-оксо-4*H*-піран-2,6-дикарбонової (хелідонової) кислоти **3.2** (схема 3.2) [42].

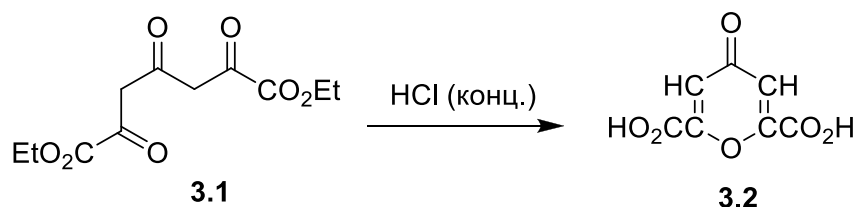


Схема 3.2

Вихід хелідонової кислоти за двома стадіями складає 76–79 % [42].

Давно відомо, що хелідонова кислота **3.2** декарбоксілюється при високій температурі у присутності порошку міді без розчинника з утворенням γ -пірону **3.3**. Вихід може варіюватися від 28 до 60 % (схема 3.3) [29, 43].

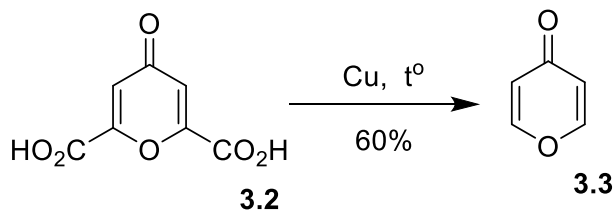


Схема 3.3

Порошкова мідь може бути отримана, наприклад, відновленням сульфату міді цинковим пилом у воді [23].

Утім, у літературі є відомості щодо синтезу γ -пірону з виходами до 89% з хелідонової кислоти у більш помірних умовах, наприклад, при її нагріванні у тетраліні у присутності міді та хелатуючих основ (1,10-фенантролін і 2,2'-біпіридил) [44].

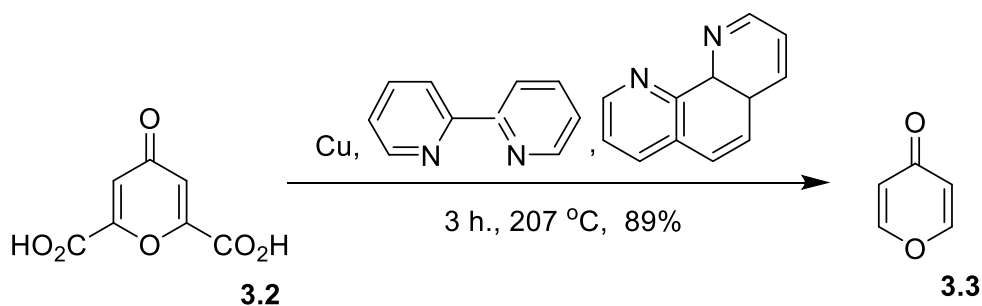


Схема 3.4

Таким чином, можна розраховувати на синтез пірону, виходячи з комерційно доступних речовин у три стадії з виходом 21–70 %.

Далі розглянемо, що у літературі відомо щодо синтезу на основі пірону чи подібних речовин синтонів типу **2.3** та **2.5**, ключових для подальшого синтезу.

Так, реакція Бейліса-Хілмана для γ -пірону та його похідних є відомою. Наприклад, γ -пірон реагує з альдегідами в метанолі у присутності MeONa, утворюючи відповідні продукти (схема 3.5) [45].

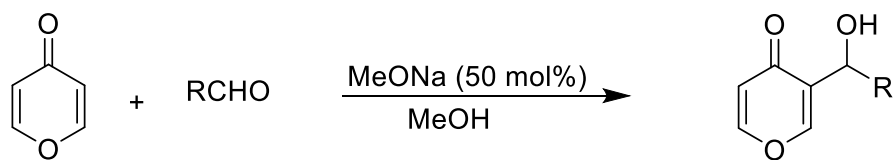


Схема 3.5

Проте, не дивлячись на наявність у публікації [45] даних про використання аліфатичних альдегідів, такий підхід є сумнівним з-за очевидних процесів конденсації потрібного у нашому випадку оцтового альдегду.

Однак, відома взаємодія похідних γ -пірону за Бейлісом-Хіллманом у присутності органічних основ [45, 46] (наприклад, з використанням DBU, схема 3.6).

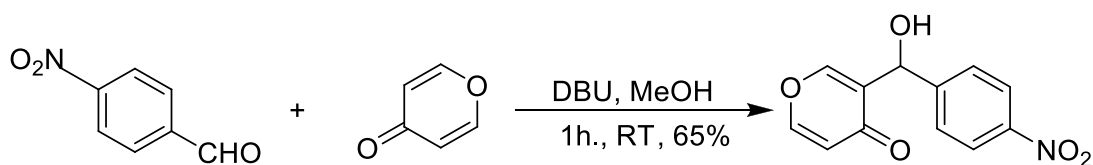


Схема 3.6

Найближчі похідні γ -пірону реагують з різноманітними метиленактивними сполуками – 1,3-дикетонами, малондинітрилом, кислотою Мельдрума тощо як типові карбонільні сполуки.

Найбільш дослідженими є процеси з участю 2,6-диметил- γ -пірону. Так, наприклад, ця речовина реагує з димедоном, бензоциклопентан-1,3-діоном, кислотою Мельдрума, похідними барбітуровою кислоти тощо з утворенням відповідних продуктів конденсації Кньовенагеля, причому, як правило, процес проводять в оцтовому ангідриді при нагріванні (схема 3.7) [47–51].

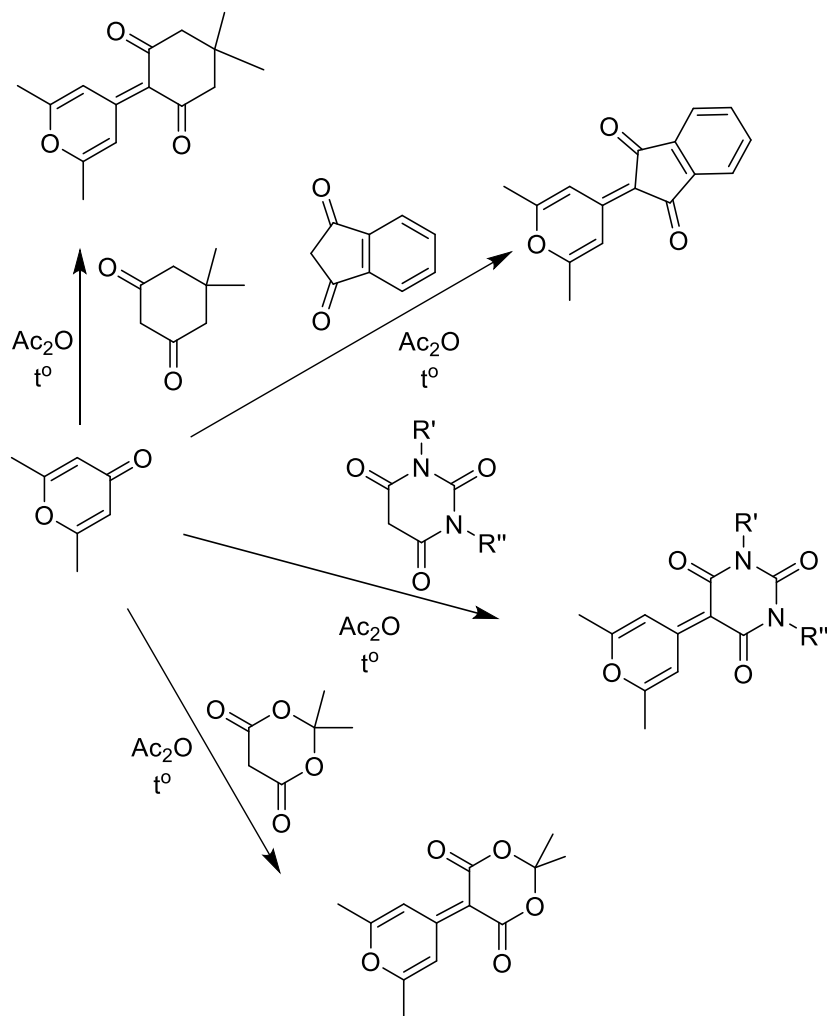


Схема 3.7

Слід відзначити, що переважна більшість досліджених у взаємодії з похідними γ -пірону метиленактивних сполук має симетричну будову молекул та діативовану метиленову групу.

«Класичних» реакцій конденсації γ -пірону з монокетонами знайдено не було.

Аналогічним чином похідні γ -пірону реагують з малонодінітрилом [52–54] (схема 3.8).

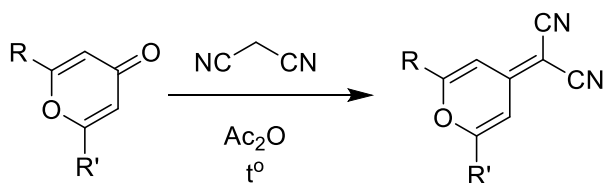


Схема 3.8

Додамо, що каскадна конденсація похідних маленової та ацетооцтової кислоти з такими сполуками, як саліциловий альдегід, шляхом внутрішньомолекулярної циклізації (естерифікації) часто призводить до утворення циклічних естерів – лактонів, які містять спряжений карбонільний фрагмент. Наприклад, малонодінітрил взаємодіє з саліциловими альдегідами з утворенням похідних 2-імінокумаринів за двома стадіями, які перебігають однореакторно в умовах полярного розчинника при кімнатній температурі протягом трьох годин (схема 3.9) [55].

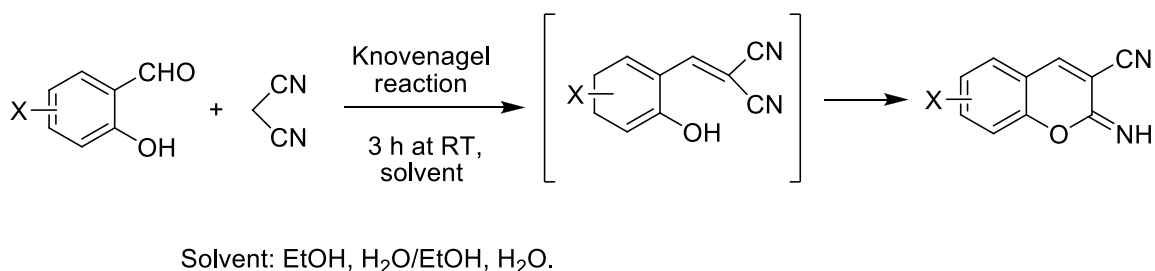


Схема 3.9

Аналогічно, саліциловий альдегід може взаємодіяти з малонотіоестерами з утворенням незаміщених похідних кумарину, очевидно, внаслідок додаткового декарбосилування (схема 3.10) [56]:

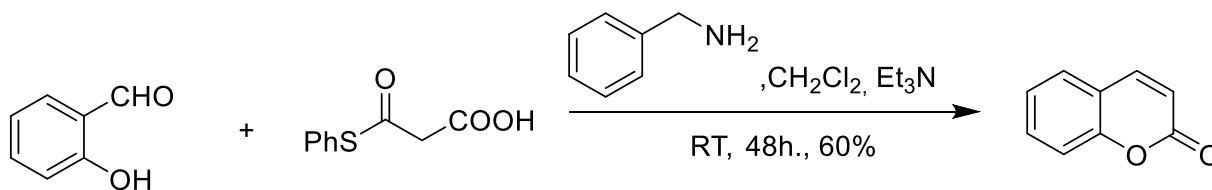


Схема 3.10

Як приклад збереження активуючої групи можна навести конденсацію маленового естеру із саліциловим альдегідом у присутності основ при нагріванні. Продуктом реакції є 3-етоксикарбонілкумарин (схема 1.28) [40].

Очевидно, що здатність проміжних сполук спиртової чи фенольної будови внутрішньомолекулярно циклізуватися при взаємодії з похідними маленової кислоти слід враховувати при синтезі фагральдегіду, який містить подібний фрагмент.

Виходячи з вищенаведеного, можна зробити висновок про два «магістральні» шляхи синтезу фагральдегіду.

Перший з них полягає у реакції γ -пірону з оцтовим альдегідом за реакцією Бейліса-Хілмана, подальшій взаємодії з малонодінітрилом (або його еквівалентами) та функціоналізацією певної групи на останніх стадіях синтезу, а другий передбачає конденсацію γ -пірону з малонодінітрилом (або його еквівалентами) з подальшою взаємодією з оцтовим альдегідом та перетворенням функціональної групи на альдегідну наприкінці. Очевидно, що на принциповій схемі, наприклад, ОН-групи та інші можуть відповідати їхнім захищеним аналогам (схема 3.11).

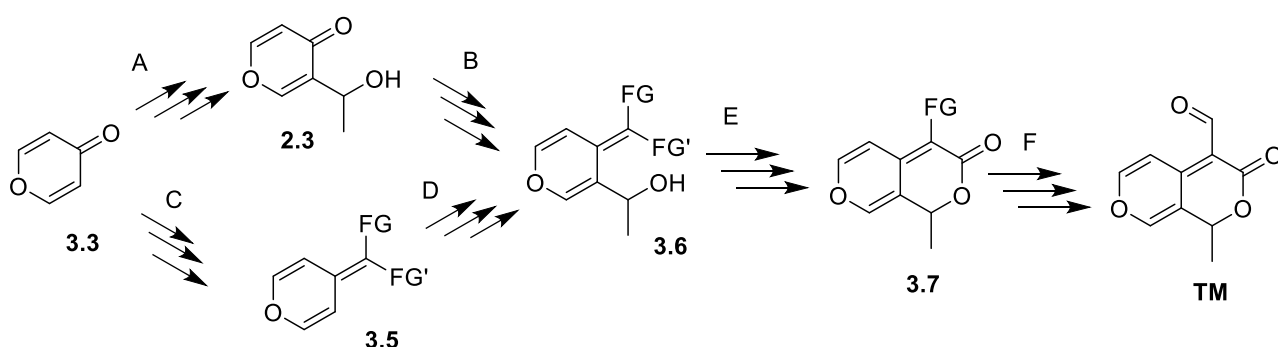


Схема 3.11

Вочевидь, зрозуміло, що під час проведення реакції γ -пірону з оцтовим альдегідом (стадія А, схема 3.11) буде у будь-якому разі у тій чи іншій кількості утворюватися продукт «1:2», тобто продукт реакції однієї молекули γ -пірону з двома молекулами оцтового альдегіду (схема 3.12):

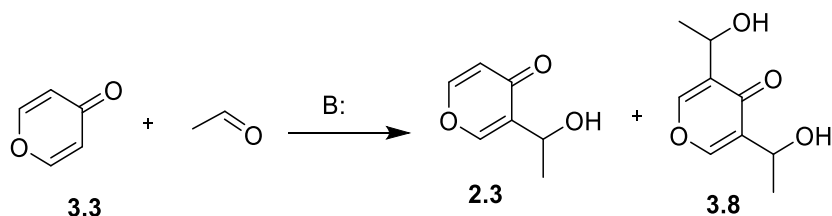


Схема 3.12

Мінімізувати процес утворення продукту **3.8**, вірогідно, можна шляхом збільшення концентрації γ -пірону (наприклад, його поступовим додаванням до реакційної суміші).

Додатковим ускладненням даної реакції є її тримолекулярність [17]. Очевидно, що досліджуваними основами для опрацювання даного процесу мають бути органічні аналоги (третинні аміни у неводному середовищі), оскільки ацетальдегід у присутності водного луку зазнає самоконденсації [29].

У будь-якому разі, найбільш вірогідно розраховувати на очищення продукту **2.3** можна, спираючись на використання перекристалізації або колонкової хроматографії.

Можливість перекристалізації у даному випадку базується на збільшенні молекулярної маси та наявності різної кількості та різних співвідношень полярних фрагментів та залишків, здатних утворювати внутрішньо- та зовнішньомолекулярні водневі зв'язки. Таким чином, є вірогідність виділення сполуки **2.3** за рахунок утворення нею внутрішньомолекулярних водневих зв'язків та, вірогідно, більшої розчинності у неполярних розчинниках (рисунок 3.1).

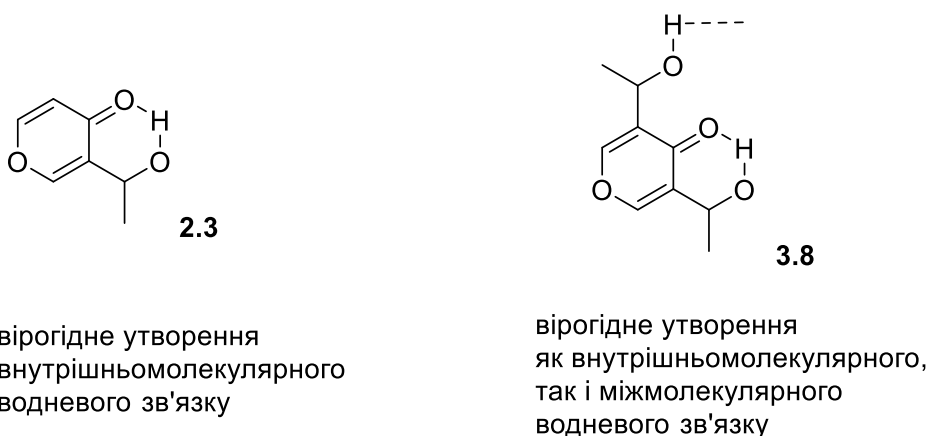


Рисунок 3.1

Аналогічні міркування можуть бути застосовані щодо планування виділення сполуки **2.3** з суміші (схема 3.12) шляхом рідинної хроматографії. Найдоступнішим шляхом виділення грамових кількостей речовини, потрібних для подальшого опрацювання, загалом, є використання колонкової або флеш-хроматографії з

полярним сорбентом, оскільки використання сорбенту з оберненою фазою для препаративної мети є доволі коштовним. Враховуючи, що сполука **2.3** має утворювати внутрішньомолекулярні водневі зв'язки, вона повинна мати на полярній фазі менший час виходу у порівнянні зі сполукою **3.8** у слабких елюентах (наприклад, гексан на силікагелі у порівнянні з етилацетатом на силікагелі) [57].

Як додатковий варіант, можливістю виділення продукту **2.3** з його суміші з речовиною **3.8** є перегонка з водяною парою. Вірогідно, продукт **2.3** має відганятися внаслідок наявності внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, а продукт **3.8**-ні [23]. У будь-якому разі, слід враховувати високу полярність самого γ -піронового фрагмента, водорозчинність усіх сполук і вади та застереження, які притаманні процесам виділення, очищення та аналізу, де присутня вода.

Контроль сумішей, які містять речовини **2.3** та **3.8**, передбачається здійснювати за допомогою ВЕРХ з діодно-матричним детектором (DAD) на оберненій фазі (довжина максимуму поглинання γ -пірону складає близько 250 нм [41, 58]). Ідентифікація сполук може ефективно здійснюватися методом ^1H ЯМР-спектроскопії внаслідок наявності, з одного боку, простих, а з іншого – характерних спектрів. Наприклад, ^1H ЯМР-спектр сполуки **2.3** за розщепленням першого порядку має містити два дублети та синглет в області ароматичних протонів, дублет сигналу CH_3 -групи, дублет сигналу OH -групи, мультиплет сигналу CH -протону. ^1H ЯМР-спектр сполуки **3.8**, для порівняння, має містити лише один синглет в області ароматичних протонів внаслідок симетрії молекули.

За більшістю джерел взаємодія похідних γ -пірону з метиленактивними сполуками перебігає у середовищі оцтового ангідриду при нагріванні, тому стадія В (схема 3.11) з утворенням структури типу **3.6** буде напевно супроводжуватись ацилюванням арильного гідроксилу з утворенням продуктів типу **3.9** (схема 3.13):

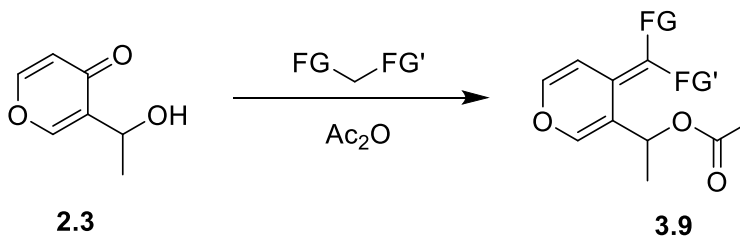


Схема 3.13

Утворення продуктів типу **3.9** унеможливилює подальшу циклізацію до біциклів типу **3.7** внаслідок відсутності вільних ОН-груп (як було би для сполук типу **3.6**).

Тому при практичному опрацюванні первинних схем синтезу ТМ за шляхами А→В→Е (схема 3.11) слід вивчити можливість основного каталізу процесу взаємодії сполуки **2.3** з малонодінітрилом або його еквівалентами у присутності основ задля унеможливлення блокування ОН-групи (наприклад, при кип'ятінні в AmOH у присутності органічної основи [59]).

Для шляху С→D (схема 3.11, з можливим подальшим перетворенням продукту типу **3.5** на **3.6** і далі на **3.7**) виникає декілька питань.

По-перше, неочевидною є реакція типу Бейліса-Хілмана для продукту **3.5**. Загалом, взаємодія ненасичених сполук з аліфатичними альдегідами за реакцією Бейліса-Хілмана відома (наприклад, схема 3.14) [60–62].

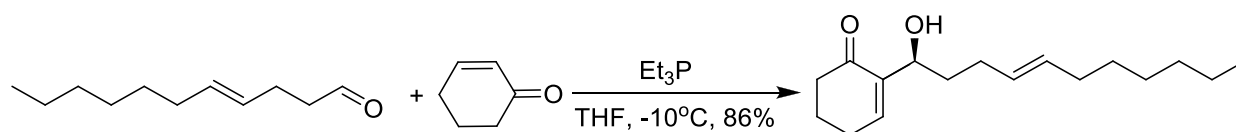


Схема 3.14

Зрозуміло, що тип системи **3.5** подібний, але у реальності такий її перебіг знаходиться під сумнівом та вимагає опрацювання.

По-друге, проведення реакції типу Бейліса-Хілмана для синтону типу **3.5** також буде пов'язано з утворенням продуктів взаємодії «1:1» та «1:2» подібно тому, що було наведено вище (схема 3.12 і далі), а також проблемою їхнього подальшого виділення та очищення. Зглядаючись на те, що для перетворення **3.5**→**3.6** є щонайменше другою стадією (у порівнянні з першою стадією перетворення **2.3**→**3.6**), його не слід вважати оптимальним.

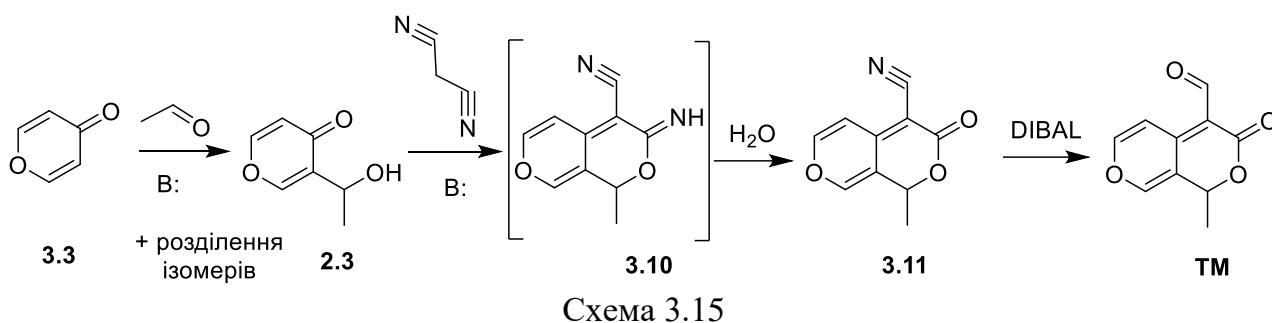
Ще раз підкреслимо, що γ-пірон є доволі важкодоступною (або кошовною) речовиною, тому бажано щоби усі операції з ним були мінімізовані за кількістю стадій.

Таким чином, найбільш вдалою слід вважати таку послідовність:

– взаємодія γ -пірону **3.3** з оцтовим альдегідом у присутності органічних основ та подальшим виділенням сполуки **2.3**;

– опрацювання взаємодії сполуки **2.3** з малонодінітрилом у присутності органічних основ при високій температурі. При цьому необхідно також враховувати можливість та необхідність гідролізу іміногрупи іміноестеру **3.10** до лактону **3.11** (як наведено, наприклад, у публікації [63]);

– відновлення екзоциклічної нітрильної групи у складі сполуки **3.11** до альдегідної у ТМ (наприклад, за допомогою DIBAL, схема 3.15).



Контроль процесів та індивідуальності продуктів за стадіями **2.3**→**3.10**→**3.11** методами ВЕРХ та ^1H ЯМР-спектроскопії також не викликає занепокоєнь: усі три типи продуктів мають як різну атомну, так і електронну будову.

Зрозуміло, що остання стадія (схема 3.13) також потребуватиме опрацювання. Тим не менше, принципово відомо декілька способів відновлення ціаногрупи до альдегідного фрагменту у присутності естерної або амідної групи (у тому числі циклічної), наприклад, дія DIBAL [64], відновлення воднем на металічному каталізаторі [65], відновлення металом у кислоті [66]. Контроль за процесом відновлення, вірогідно, теж можна буде ефективно здійснювати комплексом ВЕРХ та ^1H ЯМР-спектроскопії, а використання хромато-мас спектрометрії має повністю виключити будь-які сумніви.

Таким чином, можна вважати синтез фагральдегіду, виходячи з γ -пірону, цілком реальним. Основними стадіями процесу мають бути реакції Бейліса-Хілмана, конденсація за Кньовенагелем та відновлення нітрильної групи до альдегідної. Вірогідно, етап циклізації та гідролізу іміноестеру буде паралельні реакції

Кньовенагеля. Методами очищення напівпродуктів та цільової речовини передбачаються колонкова та флеш-хроматографія, перекристалізація та перегонка з водяною парою. Головними методами контролю та ідентифікації – ВЕРХ та ЯМР-спектроскопія.

ВИСНОВКИ

Фагральдегід – біологічно активна сполука, ретросинтетичний аналіз якої за найбільш простим шляхом передбачає використання трансформів естерної конденсації, альдольно-кетонової конденсації та Бейліса-Хілмана, а синтез доцільно виконувати за зворотною схемою з подальшим перетворенням функціональних груп.

1. Ключові стадії ретросинтетичного аналізу молекули фагральдегіду слід проводити з розкриттям лактонного циклу: трансформ альдольно-кетонової конденсації, трансформ естерифікації та трансформ Бейліса-Хілмана причому фінальними (вихідними для синтезу) синтонами є γ -пірон, оцтовий альдегід та похідне малонового естеру (малонодінітрил, малоновий естер тощо).

2. Синтез фагральдегіду доцільно проводити за послідовністю: а) взаємодія γ -пірону з оцтовим альдегідом за Бейлісом-Хілманом з подальшим виділенням продукту взаємодії 1:1; б) кетонова конденсації з малонодінітрилом з паралельним утворенням лактонного циклу та гідролізом іміноестеру; в) відновлення нітрильної групи. Для аналізу продуктів взаємодії слід застосовувати комплекс методів ВЕРХ та ЯМР-спектроскопії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Jonville, M.-C.; Capel, M.; Frédérick, M.; Angenot, L.; Dive, G.; Faure, R.; Azas, N.; Ollivier, E. Fagraldehyde, a Secoiridoid Isolated from *Fagraea fragrans*. *Journal of Natural Products*. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 2038–2040.
2. Madmanang, S.; Cheyeng, N.; Heembenmad, S.; Mahabusarakam, W.; Saising, J.; Seeger, M.; Chusri, S.; Chakthong, S. Constituents of *Fagraea fragrans* with Antimycobacterial Activity in Combination with Erythromycin *J. Nat. Prod.* **2016**.
3. Sangsopha, W.; Lekphrom, R.; Schevenels, F. T.; Byatt, B.; Pyne, S. G.; Sridodom, N.; Sawanyawisuth, K. A new secoiridoid glycoside and other constituents from the roots and flowers of *Fagraea fragrans* Roxb. (Gentianaceae). *Nat. Prod. Res.* **2021**, *35* (21), 3908–3917.
4. Rattanaburi, S.; Kaikaew, K.; Watanapokasin, R.; Phongpaichit, S.; Mahabusarakam, W. A new lignan from the stem bark of *Fagraea fragrans* Roxb. *Nat. Prod. Res.* **2022**, *36* (7), 1851–1856.
5. Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W. M. The Total Synthesis of Steroids. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74* (17), 4223–4251. <https://doi.org/10.1021/ja01137a001>.
6. Corey, E. J. Retrosynthetic Thinking—Essentials and Examples. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 111–133.
7. Smit, W. A.; Bochkov, A. F.; Caple, R. Organic Synthesis: The Science behind the Art. *J. Chem. Educ.* **2000**, *77* (3), 314. <https://doi.org/10.1021/ed077p314>
8. Wyatt, P.; Warren, S. *Organic Synthesis: Strategy and Control*; Wiley: Chichester, U.K., **2007**; p 17.
9. Dean, F.; Liu, H. Introduction of Retrosynthetic Analysis and Guidelines Application of Analyze Molecules. *Dean & Francis Press*, **2023**, *1* (1), 1-7.
10. Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*; Wiley-VCH, **1996**.
11. Clayden, J.; Greeves, N. *Organic Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, **2005**.

12. Corey, E. J. General Methods for the Construction of Complex Molecules. *Pure Appl. Chem.* **1967**, *14* (1), 19–38.
13. Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. German Patent 2155113, **1972**.
14. Ciganek, E. The Catalyzed α -Hydroxyalkylation and α -Aminoalkylation of Activated Olefins (The Morita–Baylis–Hillman Reaction). *Org. React.* **1997**, *51*, 201–350. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or051.02>.
15. Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th ed.; Wiley, **2007**.
16. Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. Recent Contributions from the Baylis–Hillman Reaction to Organic Chemistry. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447–5674.
17. Gowrisankar, S.; Lee, H. S.; Kim, S. H.; Lee, K. Y.; Kim, J. N. Recent Advances in the Pd-Catalyzed Chemical Transformations of Baylis–Hillman Adducts. *Tetrahedron* **2009**, *65* (43), 8769–8780. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.07.034>.
18. Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. The Enantioselective Morita–Baylis–Hillman Reaction and Its Aza Counterpart. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46* (25), 4614–4628. <https://doi.org/10.1002/anie.200604366>.
19. Kang, B.; Ikeda, K. 4-Dimethylaminopyridine (DMAP), a Superior Mediator for Morita–Baylis–Hillman Reaction-Triggered Annulative Condensation of Salicylaldehydes and Acrylonitrile to Form 3-Cyano-2H-chromenes. *Chem. Pharm. Bull.* **2023**, *71* (4), 318–325. <https://doi.org/10.1248/cpb.c23-00068>.
20. Singh, V.; Batra, S. Advances in the Baylis–Hillman Reaction-Assisted Synthesis of Cyclic Frameworks. *Tetrahedron* **2008**, *64* (20), 4511–4574.
21. Chandrasekhar, S.; Karri, P. Revised Mechanism and Improved Methodology for the Perkin Condensation: Resuscitation of the Mechanism Involving Benzal Acetate and the Improbability of the Enolate of Acetic Anhydride. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (13), 2249–2251. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.01.114>
22. Banerjee, A. K.; Mendoza, L.; Briceño, B.; Arrieché, D.; Cabrera, E. V.; Sasidharan, S. Stobbe Condensation. *Org. Med. Chem. Int. J.* **2022**, *11* (4), 1–5. <https://doi.org/10.19080/OMCIJ.2022.11.555818>.
23. Polaczkowa, W., Ed. *Preparatyka Organiczna*; Ciechanowski, J., Trenkner, M., Eds.; Panstwowe Wydawnictwa Techniczne: Warszawa, **1954**.

24. Nokami, J.; Kataoka, K.; Shiraishi, K.; Osafune, M.; Hussain, I.; Sumida, S. Convenient Formation of 4-Hydroxyalk-2-en-1-one Functionality via a Knoevenagel-Type Carbon Chain Elongation Reaction of Aldehyde with 1-Arylsulfinylalkan-2-one. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (4), 1228–1232. <https://doi.org/10.1021/jo001323g>.
25. Perrin, C. L.; Chang, K.-L. The Complete Mechanism of an Aldol Condensation. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (13), 5631–5635. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00959>.
26. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*, 3rd ed.; Plenum: New York, **1993**.
27. Hull, L. A. The Dibenzalacetone Reaction Revisited. *J. Chem. Educ.* **2001**, *78* (2), 226–227. <https://doi.org/10.1021/ed078p226>.
28. Claisen, L.; Claparède, A. Condensationen von Ketonen mit Aldehyden. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14* (1), 2460–2468. <https://doi.org/10.1002/cber.188101402192>.
29. Murray, A., III; Williams, D. L. *Organic Syntheses with Isotopes, Part I and Part II*; Interscience Publishers: New York and London, **1958**.
30. Downey, C. W.; Johnson, M. W.; Lawrence, D. H.; Fleisher, A. S.; Tracy, K. J. Acetic Acid Aldol Reactions in the Presence of Trimethylsilyl Trifluoromethanesulfonate. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5351–5354. <https://doi.org/10.1021/jo100737g>.
31. H.O. House, D.S. Crumrine, A.Y. Teranishi, H.D. Olmstead, Chemistry of carbanions. XXIII. Use of metal complexes to control the aldol condensation. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3310–3324. <https://doi.org/10.1021/ja00791a039>.
32. Van Beurden, K.; de Koning, S.; Molendijk, D.; van Schijndel, J. The Knoevenagel Reaction: A Review of the Unfinished Treasure Map to Forming Carbon–Carbon Bonds. *Green Chem. Lett. Rev.* **2020**, *13* (4), 349–364. <https://doi.org/10.1080/17518253.2020.1851398>.
33. Asiri, A.; Alamry, K.; Jalbout, A.; Zhang, S. 1,3-Diethyl-5-(2-Methoxybenzylidene)-2-Thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-Dione. *Molbank*, **2004** (1), M359. <https://doi.org/10.3390/m359>.
34. Khan, Z.; Javed, F.; Shamair, Z.; Hafeez, A.; Fazal, T.; Aslam, A.; Rehman, F. Current Developments in Esterification Reaction: A Review on Process and Parameters. *J. Ind. Eng. Chem.* **2021**, *103*, 80–101. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2021.07.01836>

35. Furniss, B.; Hannaford, A.; Smith, P.; Tatchell, A. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th ed.; Longman Science & Technical, **1996**.

36. C.-T. Chen, Y. S. Munot. Direct Atom-Efficient Esterification between Carboxylic Acids and Alcohols Catalyzed by Amphoteric, Water-Tolerant TiO(acac). *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8625-8627. <https://doi.org/10.1021/jo051337s>.

37. Steglich Esterification. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/steglich-esterification> (accessed Sep 6, 2024).

38. Brenneman, J. B.; Ginn, J. D.; Sarko, C. R.; Westbrook, J. D.; Zhang, Z.; Yu, M.; Hopkins, T. D.; Lowe, M. D.; Boehringer Ingelheim International GmbH. Pharmaceutical Compounds. WO 2016/014463 A1, January 28, **2016**.

39. Goudie, A. C., Rosenberg, H. E., & Ward, R. W. 4,5,8,9-tetrahydro-8-methyl-9-oxothieno[3',2':5,6]cyclohepta[1,2-b]-pyrrole-7-acetic acid. A new anti-inflammatory/analgesic agent. *J. Heterocycl. Chem.*, **1983**, *20*(4), 1027–1030. <https://doi.org/10.1002/jhet>.

40. Kowalski, M., Szwaczko, K. Simple Protocol of L-Proline-Mediated Knoevenagel Condensation: A Sustainable Access to Coumarin-3-Carboxylic Ester. *Biomed. J. Sci. Tech. Res.* **2022**, *47* (2). <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2022.47.007483>.

41. Palmer, M. H.; Hoffmann, S. V.; Jones, N. C.; Coreno, M.; de Simone, M.; Grazioli, C.; Aitken, R. A.; Perrault, L.; Patterson, I. L. J. The Ultraviolet and Vacuum Ultraviolet Absorption Spectrum of Gamma-Pyrone; the Singlet States Studied by Configuration Interaction and Density Functional Calculations. *J. Chem. Phys.* **2024**, *160*, 054305. <https://doi.org/10.1063/5.0186919>.

42. Riegel, E. R.; Zwiglmeier, F.; Fuson, R. C.; Ross, W. E. *Org. Synth.*, **1943**; Coll. Vol. 2. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.017.0040>.

43. Mayer, R. Pseudo-Tropone vom Typ der α - und γ -Pyrone, Thia- und Thia-Thio-Pyrone und Entsprechender Benzoderivate. 2.3;6.7-Dibenzo-Tropothion-(1). *Chem. Ber.* **1957**, *90* (10), 2362–2369. <https://doi.org/10.1002/cber.19570901035>.

44. De Souza, C.; Hajikarimian, Y.; Sheldrake, P. W. A Convenient Method for the Preparation of Pyran-4-One. *Synth. Commun.* **1992**, *22* (5), 755–759.

45. Luo, S.; Mi, X.; Xu, H.; Wang, P. G.; Cheng, J.-P. Efficient Baylis–Hillman Reactions of Cyclic Enones in Methanol As Catalyzed by Methoxide Anion. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (24), 8413–8422. <https://doi.org/10.1021/jo0491760>.
46. Kumar, A. S.; Kanakaraju, S.; Prasanna, B.; Chandramouli, G. V. P. Synthesis, Molecular Docking Studies, and Antibacterial Evaluation of Baylis–Hillman Adducts of Coumarin and Pyran Derivatives Using Ionic Liquid under Microwave Irradiation. *Chem. Sci. Trans.* **2013**, *2* (2), 561–569. <https://doi.org/10.7598/cst2013.415>.
47. Zhou, Y.; Qian, L.; Liu, M.; Wu, G.; Gao, W.; Ding, J.; Wu, H. The Influence of Different N-Substituted Groups on the Mechanochromic Properties of 1,4-Dihydropyridine Derivatives with Simple Structures. *RSC Adv.* **2017**, *7* (81), 51444–51451. <https://doi.org/10.1039/c7ra09515e>.
48. Zarins, E.; Pervenecka, J.; Misina, E.; Bezikonny, O.; Vembris, A.; Balodis, K.; Kokars V. Happy Dyes as Light Amplification Media in Thin Films. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (4), 3213–3222. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02574>.
49. Wang, S.; Kim, S. New Solvatochromic Merocyanine Dyes Based on Barbituric Acid and Meldrum's Acid. *Dyes Pigm.* **2009**, *80* (3), 314–320. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2008.08.005>.
50. Siram, R. B. K.; et al. Synthesis and Self-Assembly of Donor–Acceptor–Donor-Based Oligothiophenes and Their Optoelectronic Properties. *J. Phys. Chem.* **2011**, *115* (29), 14369–14376.
51. Wang, M.; Qian, L.; Guo, Y.; Wu, H.; Liu, M.; Gao, W.; Li, G.; Ding, J.; Huang, X. Solid-State Acidochromic Properties of Barbituric Acid-Based 1,4-Dihydropyridine Derivatives with Multiple Colored Emissions Switching. *Dyes Pigm.* **2019**, *160*, 378–385.
52. Owusu, F.; Tress, M.; Nüesch, F. A.; Lehner, S.; Opris, D. M. High-Performance Dielectric Elastomers Based on Crosslinked Copolymers. *Mater. Adv.* **2022**, *3*, 998–1006. <https://doi.org/10.1039/D1MA00704A>.
53. Park, S. S.; Won, Y. S.; Lee, W.; Kim, J. H. Investigation of ¹H NMR Chemical Shifts of Organic Dye with Hydrogen Bonds and Ring Currents. *J. Phys. Chem.* **2011**, *115* (13), 2830–2836. <https://doi.org/10.1021/jp110176c>.

54. Hsieh, B. Y.; Chen, Y. Synthesis, Photophysics, and Electroluminescence of Copolyfluorenes Containing DCM Derivatives. *Macromolecules*, **2007**, *40* (25), 8913–8923.

55. Tisseh, Z. N.; Dabiri, M.; Bazgir, A. An Efficient Synthesis of 3-(1H-Tetrazol-5-yl)coumarins via Domino Knoevenagel Condensation, Pinner Reaction, and 1,3-Dipolar Cycloaddition in Water. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95* (9), 1600–1604. <https://doi.org/10.1002/hlca.201200031>.

56. Wei, J.; Wang, P.; Jia, Q.; Huang, J.; Du, Z.; Zhang, K.; Wang, J. Amine-Catalyzed Cascade Synthesis of 3,4-Diunsubstituted Coumarins. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, (21), 4499–4502. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300538>.

57. Sharp, J. T.; Gosney, I.; Rowley, A. G. *Introduction: Practical Organic Chemistry*; Longman: London, **1989**.

58. Seixas de Melo, J.; Quinteiro, G.; Pina, J.; Breda, S.; Fausto, R. Spectroscopic Characterization of α - and γ -Pyrones and Their Substituted 4-Hydroxy and 4-Methoxy Derivatives: An Integrated Infrared, Photophysical, and Theoretical Study. *J. Mol. Struct.* **2001**, 565–566, 59–67. [https://doi.org/10.1016/s0022-2860\(00\)00944-3](https://doi.org/10.1016/s0022-2860(00)00944-3).

59. Kolosov, M. A.; Orlov, V. D.; Kolos, N. N.; Shishkin, O. V.; Zubatyuk, R. I. Reactions of α -Cyanochalcones with Phenylhydrazine. *Arkivoc*, **2007**, 187–194.

60. McDougal, N. T.; Trevellini, W. L.; Rodgen, S. A.; Kliman, L. T.; Schaus, S. E. The Development of the Asymmetric Morita–Baylis–Hillman Reaction Catalyzed by Chiral Brønsted Acids. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346* (9–10), 1231–1240. <https://doi.org/10.1002/adsc.200404122>.

61. Rafel, S.; Leahy, J. W. An Unexpected Rate Acceleration: Practical Improvements in the Baylis–Hillman Reaction. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (5), 1521–1522. <https://doi.org/10.1021/jo961224w>.

62. Smits, G.; Kinens, A.; Zemribo, R. Ireland–Claisen Rearrangement of 6-Methylene-1,4-Oxazepan-2-ones. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, (30), 6701–6709. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500918>.

63. Shaydyuk, Y. O.; Bashmakova, N. V.; Klishevich, G. V.; Dmytruk, A. M.; Kachkovsky, O. D.; Kuziv, I. B.; Dubey, I. Y.; Belfield, K. D.; Bondar, M. V. Nature of Linear Spectral Properties and Fast Relaxations in the Excited States and Two-Photon

Absorption Efficiency of 3-Thiazolyl and 3-Phenylthiazolyl Coumarin Derivatives. *ACS Omega* **2023**, *8* (12), 12345–12350. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c0065>.

64. Park, E.; Cheon, C.-H. A General Strategy for the Synthesis of Indoloquinolizine Alkaloids via a Cyanide-Catalyzed Imino-Stetter Reaction. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (48), 10265–10275. <https://doi.org/10.1039/c7ob02691a>.

65. Zhang, L.-P.; Bao, Y.; Kuang, Y.-Y.; Chen, F.-E. Synthetic Studies on Camptothecin. Part 1. An Improved Asymmetric Total Synthesis of (20S)-Camptothecin. *Helv. Chim. Acta.* **2008**, *91* (11), 2057–2061. <https://doi.org/10.1002/hlca.200890225>.

66. Bochkov, A. Y.; Akchurin, I. O.; Traven, V. F. A New Facile Way for the Preparation of 3-Formylcoumarins. *Heterocycl. Commun.* **2017**, *23* (2), 75–78. <https://doi.org/10.1515/hc-2017-0010>.