

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биоорганической химии

Синтез и реакционная способность 3-замещенных-2*H*-хромен-2-онов

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента IV курса 412 группы
направления 04.03.01 - органическая химия

Института химии

Баталина Сергея Дмитриевича

Саратов 2016 год

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цель работы.

Интерес к производным 2*H*-хромен-2-она (кумарина) обусловлен, с одной стороны, его уникальной реакционной способностью, которая обусловлена наличием ароматической системы и ненасыщенного лактона; с другой стороны – их широким практическим применением. Известно более тысячи природных кумаринов, встречающихся как в свободном виде, так и в виде глюкозидов. Они содержатся в травах, орхидеях, стручках бобовых растений и цитрусовых плодах. Известно, что многие из природных и синтетических производных кумарина обладают высокой физиологической активностью.

Химия кумаринов в последние десять лет отличается появлением все большего количества новых 3-замещенных 2*H*-хромен-2-онов. Производные 2*H*-хромен-2-онов широко распространены в природе, уникально взаимодействуют с нуклеофильными реагентами, легко преобразуются в новые гетероциклические соединения.

Замещенные 2*H*-хромен-2-оны и их бензаннелированные аналоги обладают широким спектром физиологической активности, что привлекает внимание к изучению их свойств.

В связи с этим, целью настоящей работы является разработка синтетических подходов к функционализированным полиоксосоединениям, включающих 2*H*-хромен-2-оновый фрагмент в нуклеофильных превращениях. При этом в задачи исследования входит решение вопросов по изучению:

1) поведения 3-замещенных 2*H*-хромен-2-онов в реакциях с азануклеофильными (гидразин гидрат, фенилгидразин), электрофильными (бром) реагентами, окислителем (диметилсульфоксид);

2) вероятных механизмов протекания превращений и особенностей строения продуктов реакции.

Научная новизна. Произведена модификация синтеза известного 3-замещенного 2*H*-хромен-2-она, который вводился в реакцию окисления по Корнблему. Разработан вариант синтеза 1,2 дикарбонильного соединения на основе 3-(2-бромацетил)-2*H*-хромен-2-онов. Установлена зависимость в строении продуктов нуклеофильного замещения от условий проведения синтеза и используемого реагента. Проведен анализ поведения 4-гидроксихроменона с α,β -непредельным карбонильным соединением на основе 1,7,7 триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-она.

Практическая значимость работы заключается:

- в модификации синтеза 3-(2-бромацетил)-2*H*-хромен-2-она путем использования кислого катализатора (CH₃COOH);
- в конструировании на основе 3-(1, 3-диоксобутан-1-ил)-2*H*-хромен-2-она нового типа соединений, имеющих конденсированный пиранонхроменоновый и оксазепиновый скелеты с уникальными замещающими группами, что делает их перспективными для изучения, как химического поведения, так и вероятной биологической активности.

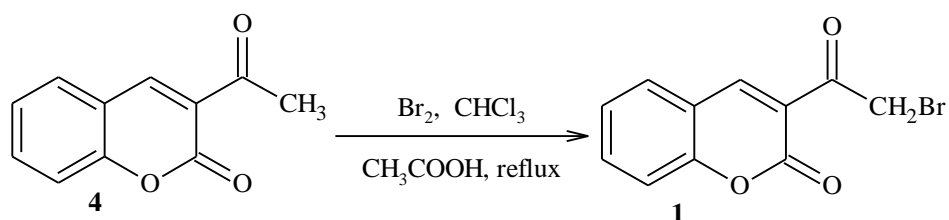
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез исходных соединений

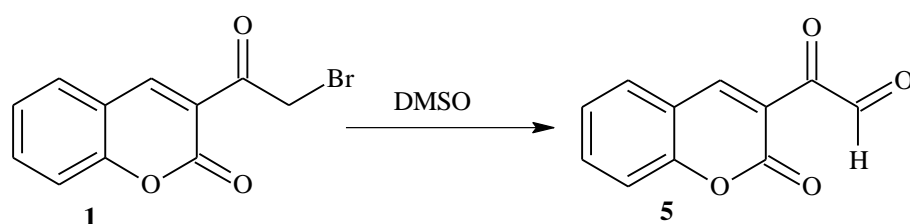
В качестве исходных соединений были использованы: производные кумарина 3-(2-бромацетил)-2*H*-хромен-2-он (1) и 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2*H*-хромен-2-он (2), 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-он (3), 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он (8).

2. Окисление по Корнблему 3-(2-бромацетил)-2*H*-хромен-2-она

3-(2-Бромацетил)-2*H*-хромен-2-он (1) синтезирован путем бромирования 3-ацетил-2*H*-хромен-2-она (4). В ходе анализа литературы для соединения (1) приводятся выходы в 34-50%, но благодаря модифицированной нами методике с использованием каталитических количеств уксусной кислоты удалось добиться выхода в 76,77%.



2-Оксо-2-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)этаналь (**5**) 1,2 дикарбонильное соединение на основе 2*H*-хромен-2-она в литературе практически не описано, упоминается в литературе в качестве диуретика. Поиск методик синтеза (**5**) положительного результата не дал, вследствие чего разрабатывалась методика синтеза.

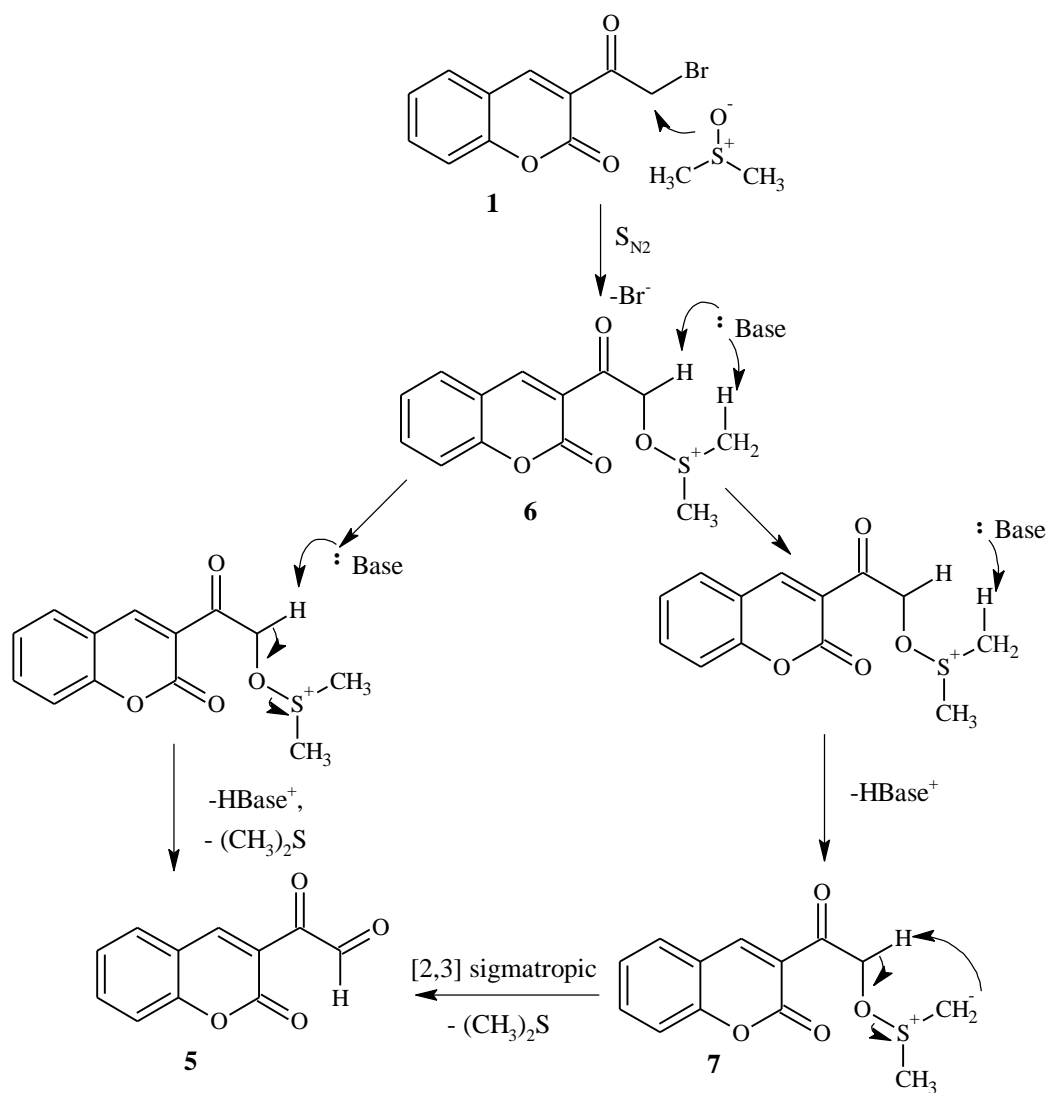


Таким образом, нами впервые осуществлен синтез 2-оксо-2-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)этанала (**5**), который основывается на окислении 3-(2-бромацетил)-2*H*-хромен-2-она (**1**) по Корнблюму, в качестве окислителя выступает диметилсульфоксид. Реакция может проводиться с использованием основного катализатора. Условия проведения реакции окисления по Корнблюму соединения (**1**) представлены в таблице 1.

Таблица 1. Варианты проведения реакции окисления по Корнблюму

Температура	Катализатор	Время реакции	Выход, % 5
25 °С	-	36 ч	Следы
25 °С	Et ₃ N	-	Следы
Δ	-	12 ч	Следы
Δ	Et ₃ N	8 ч	Следы
Δ	Na ₂ CO ₃	6 ч	18.52
Δ	tBuOK	6 ч	46.3

Механизм реакции можно представить следующим образом: на первой стадии процесса, которая является лимитирующей, 3-(2-бромацетил)-2H-хромен-2-он вступает в реакцию нуклеофильного замещения по механизму S_{N2} с ДМСО, который существует в виде цвиттер иона, с образованием соли алкоксисульфония (6). Далее происходит депротонирование (6), особенностью данной стадии является возможность отщепления протона как в α -положении относительно карбонила, так и в α -положении относительно серы. В первом случае происходит одновременное отщепление диметилсульфида. При депротонировании в α -положении относительно серы происходит образование илида алкоксисульфония (7), который при последующем [2,3]-сигматропном сдвиге приводит к 1,2-дикарбонильному соединению (5).



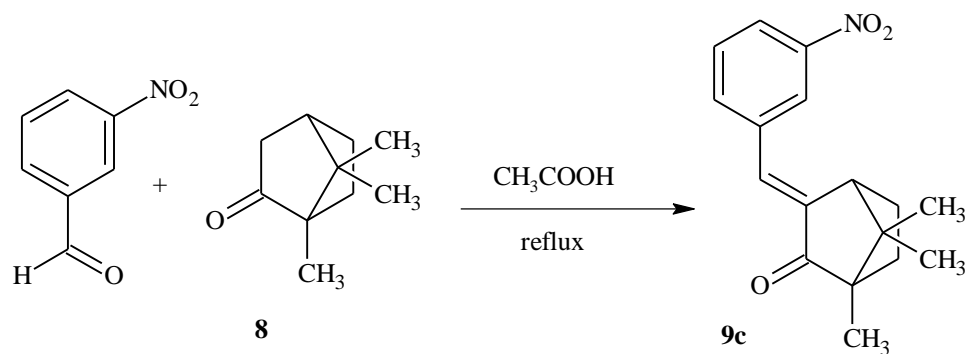
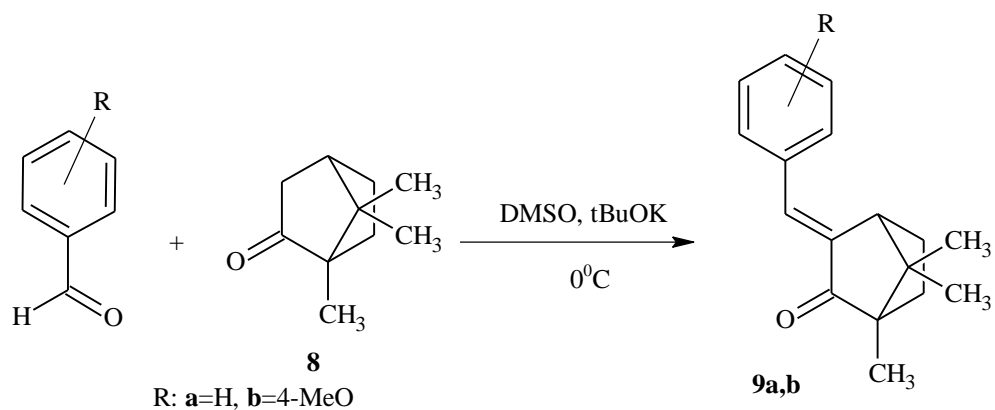
Полученный 2-оксо-2-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)этаналь (5) представляет собой желтую маслянистую жидкость, смешивается с хлороформом, этанолом, водой при кипячении, образует азеотропную смесь с ДМСО. В литературе приводится значение плотности $\rho=1,407$ г/см³. Физико-химические данные соединения (5) представлены в таблице 2.

Таблица 2. Физико-химические данные 2-оксо-2-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)этаноля (5)

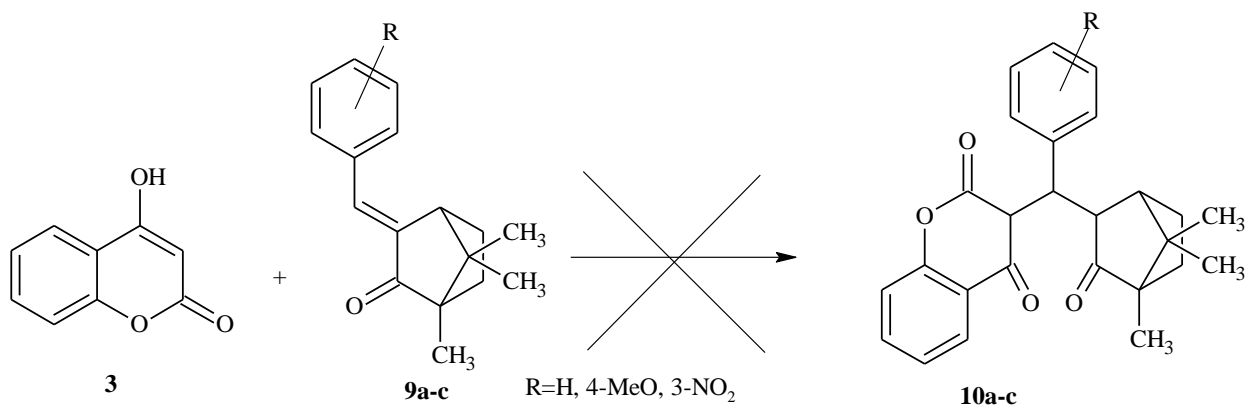
Брутто-формула	Найдено, %		n_D , Продукт	ЯМР ¹ H, δ , м.д.
	Вычислено, %			
	С	Н		
C ₁₁ H ₆ O ₄	62.30	3.38	1.582	7.21-7.68 (м, 4H, Ar)
	65.34	2.97	1.6	7.95 (с, 1H, С(винил)H) 10.14 (с, 1H CHO)

3. 4-Гидрокси-2*H*-хромен-2-он в реакции с 1,7,7-триметил-3-(*R*-бензилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-онами

В литературе широко представлена реакция Михаэля для 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она (3) с α,β -непредельными карбонильными соединениями. Одной из задач работы является реакция Михаэля 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она (3) с 1,7,7-триметил-3-(*R*-бензилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-онами (9а-с), которые были получены нами кротоновой конденсацией 1,7,7-триметил-[2.2.1]гептан-2-она (8) с соответствующими ароматическими альдегидами.



Синтез гибрида 3-[(4,7,7-триметил-3-оксобицикло[2.2.1]гепт-2-ил)(R-фенил)метил]-2*H*-хромен-2,4(3*H*)-диона (**10a-c**) осуществлялся нами реакцией Михаэля 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она (**3**) с 1,7,7-триметил-3-(R-бензилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-онами (**9a-c**).



К сожалению, ни одна из опробованных методик синтеза не привела к ожидаемым результатам (табл. 3).

Таблица 3. Условия синтеза соединений **10a-c**

Время реакции, ч	Катализатор	Условия
96	Пиперидин	EtOH, Δ
96	tBuOK	EtOH, Δ
96	CH ₃ COOH	Δ
96	TsOH	EtOH, Δ
24	Пиперидин	MWI
24	tBuOK	MWI
24	CH ₃ COOH	MWI
24	TsOH	MWI

Вероятными причинами неудачи могут послужить несколько причин: стерический эффект наблюдаемый в соединениях **74a-c**, а именно экранирование двойной связи объемными заместителями, незначительный эффективный положительный заряд на α,β-непредельном углеродном звене нуклеофила, существование 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она (**3**) преимущественно в форме енола, вследствие чего снижается и его реакционная способность.

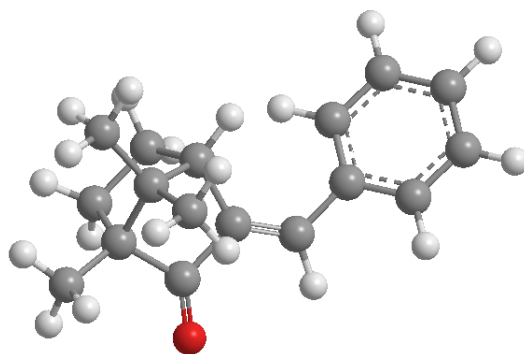
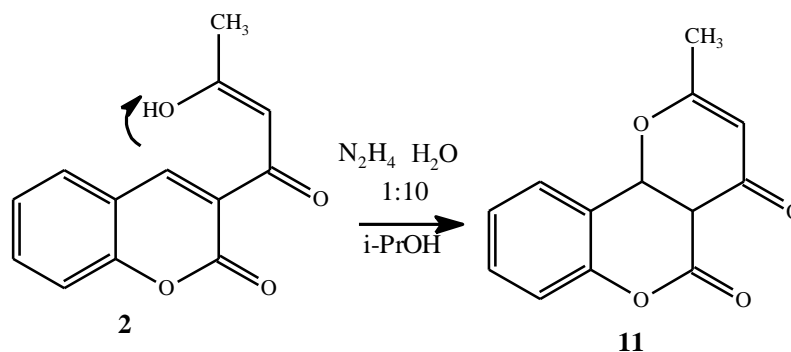


Рис. №1 3D-модель 1,7,7-триметил-3-бензилиден-бицикло[2.2.1]гептан-2-она **9a** (ChemDraw 3D, метод расчета PM3)

3.3 3-(1,3-Диоксобутан-1-ил)-2*H*-хромен-2-он в реакциях с бинуклеофильными агентами

3-(1,3-Диоксобутан-1-ил)-2*H*-хромен-2-он (**2**) интересен благодаря многоцентровости, а именно наличию карбонильных групп различного характера (кетонной и лактонной) 1,3- и 1,5- положений, α,β — непредельного звена, гетероциклической системы, потенциально способной к де- и рециклизации в реакциях нуклеофильного замещения.

При введении в реакцию 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2*H*-хромен-2-он (**2**) с десятикратным избытком гидразингидрата нуклеофильной атаки не происходит, а наблюдается O-гетероциклизация за счет участия α,β — непредельного звена и одной из возможных енольных форм субстрата (**2**) с образованием 2-метил-4а,10b-дигидро-4*H*,5*H*-пирано[3,2-с]хромен-4,5-она (**11**), выход которого составил 82%.



В ИК спектре соединения (**11**) присутствуют характерные полосы поглощения лактонной группы, сохраняющей своё положение в спектре при 1720 см^{-1} . Колебания сопряженной γ -лактонной C=O связи соответствует полоса поглощения при 1699 см^{-1} .

В спектре ЯМР ^1H пиранохромендиона (**78**) присутствуют сигналы третичных вицинальных протонов при атомах углерода конденсированной системы в виде двух дублетов при 3.87 м.д. ($J= 10 \text{ Гц}$) и 4.74 м.д. ($J= 10 \text{ Гц}$). Синглет винильного протона проявляется при 6.19 м.д..

Таблица 4. Физико-химические характеристики 2-метил-4а,10b-дигидро-4Н,5Н-пирано[3,2-с]хромен-4,5-она (**11**)

№ п/п	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		ИК, см ⁻¹	ЯМР ¹ Н, δ, м.д.
		С	Н		
11	C ₁₃ H ₁₀ O ₃	$\frac{67.54}{67.82}$	$\frac{3.97}{4.38}$	1720 (C=O лакт.) 3044 (ν _{ас} CH ₃) 2924 (ν _с CH ₃) 1456(δ _{ас} CH ₃) 1385 (δ _с CH ₃) 1699(C=C-C=O лакт.)	2.27 (с., 3H, CH ₃); 6.89-7.43 (м., 4H, H _{аром}), 6.19 (с., 1H, CH), 3.87 (д., 2H, CH J= 10 Гц) 4.74 (д., 2H, CH J= 10 Гц)

Обнаружено, что реакция 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2H-хромен-2-она (**2**) с этаноламином также протекает по наиболее активному 1,3-дикарбонильному фрагменту алифатической цепи субстрата с формированием семичленного цикла. Однако особенностью данного процесса является не наблюдаемая ранее для него дециклизация лактонного фрагмента с образованием в конечном итоге 2-(7-гидрокси-7-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1,4-оксазепин-5-ил)-3-(2-гидроксифенил)пропен-2-овой кислоты (**12**) с выходом 75% (табл.5) с уникальными по характеру замещающими группами.

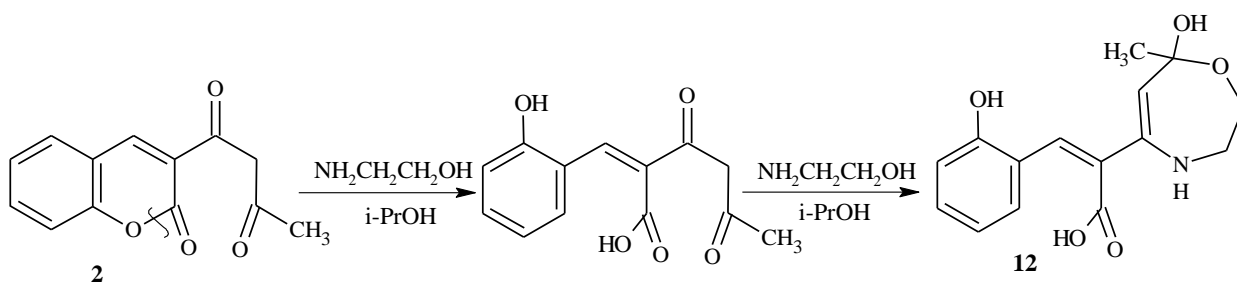


Таблица 5. Физико-химические характеристики 2-(7-гидрокси-7-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1,4-оксазепин-5-ил)-3-(2-гидроксифенил)пропен-2-овой кислоты (**12**)

№ п/п	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			ИК, см ⁻¹	ЯМР ¹ H, δ, м.д.
		C	H	N		
12	C ₁₅ H ₁₇ NO ₅	<u>61.39</u> 61.85	<u>5.89</u> 5.88	<u>4.92</u> 4.81	1647 (C=C- C=O) 1124 (-C-O-C) 3075(v _{as} CH ₃) 2938(v _a CH ₃) 1456(δ _{as} CH ₃) 1393(δ _s CH ₃) 3389 (OH) 3430 (NH)	1.38-2.21 (м, 4H, CH ₂) 2.27 (с, 3H, CH ₃) 3.05 (с., 1H, OH) 6.05 (с, 1H, CH) 6.36 (с, 1H, CH) 6.68-7.61 (м, 5H, Ar, Ph-OH) 8.04 (с, 1H, NH) 11.28-11.84 (с, 2H, OH)

Выводы

1. В ходе данной работы проведена модификация методики синтеза распространенного 3-замещенного-2*H*-хромен-2-она – 3-(2-бромацетил)-2*H*-хромен-2-она с использованием кислотного катализа, что существенно увеличило выход продукта.
2. Путем окисления по Корнблему 3-(2-бромацетил)-2*H*-хромен-2-она синтезировано 1,2-дикарбонильное соединение: 2-оксо-2-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)этаналь. Данное соединение интересно благодаря своим функциональным группам, что существенно расширяет возможности использования 2-оксо-2-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)этаноля в органическом синтезе.
3. Изучено поведение 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2*H*-хромен-2-она в реакции с бинуклеофильными агентами (гидразиномгидратом, этаноламином): в реакции с избытком гидразин гидрата образуется продукт 2-метил-4а,10в-дигидро-4*H*,5*H*-пирано[3,2-с]хромен-4,5-он; взаимодействие 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2*H*-хромен-2-она с этаноламином приводит к 2-(7-гидрокси-7-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1,4-оксазепин-5-ил)-3-(2-гидроксифенил)пропен-2-овой кислоте, продукту с уникальными по своему характеру замещающими группами.
4. В ходе реакции Михаэля между 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оном и 1,7,7-триметил-3-(*R*-бензилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-онами не удалось выделить гибрид данных соединений, что вероятно обуславливается пространственными факторами 1,7,7-триметил-3-(*R*-бензилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-онов и формой существования 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она.