

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

**Ти(азол), -оксазолсодержащие гетероциклические гибриды
на основе 3-бромацетил-2Н-хромен-2-она**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студента II курса 251 группы

направления 04.04.01 – «Химия»

Института химии

Кострицкого Александра Юрьевича

Научный руководитель
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Зав. кафедрой
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2017

Введение

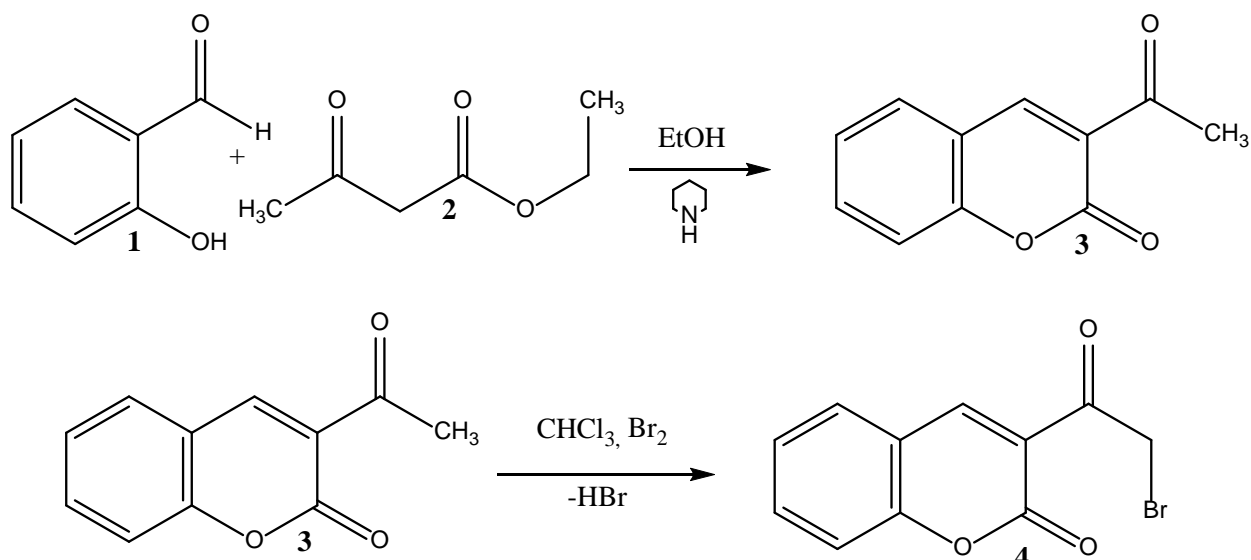
Актуальность работы. Усложнение строения хроменонов путем создания нового гетероциклического фрагмента и дальнейшая функционализация открывает их новые потенциальные синтетические возможности и виды биологической активности, приводя к расширению области применения замещенных 2Н-хромен-2-онов.

Ранее было показано, что молекулы, в состав которых входит тиазольное кольцо, могут быть использованы для лечения нарушений центральной нервной системы, церебрального менингита, дизентерии и пневмонии [42]. Тиазольный цикл встречается в природных веществах, например, тиамине (витамин В1), играющим важную роль в углеводном, белковом и жировом обмене в организме человека. Оксазолы используются, как флуоресцентные отбеливатели, высокотемпературные антиоксиданты, добавки к детергентам для сохранения блеска металла, арилоксазолы - жидкие сцинтилляторы. Многие из них являются лекарственными препаратами, обладающими анальгезирующим, жаропонижающим, антибиотическим действием. Оксазолы - промежуточные продукты при синтезе аминокислот, пептидов, α -оксокислот. Пиррольный цикл - структурный фрагмент природных пигментов таких, как хлорофилл, имеется в составе желчи и витамина В12. Таким образом, синтез и модификация соединений, включающих 2Н-хромен-2-оновый фрагмент, является одним из актуальных вопросов в химии гетероциклических соединений.

Целью данной работы явился синтез гибридных гетеросистем на основе 3-бромацетил-2Н-хромен-2-она, изучение его реакционной способности при действии бинуклеофильных регентов в двух- и трехкомпонентных one-pot превращениях; а также установление структуры вновь полученных полигетеросистем методами ЯМР ^1H , ^{13}C , корреляционной HSQC, HMBC спектроскопии.

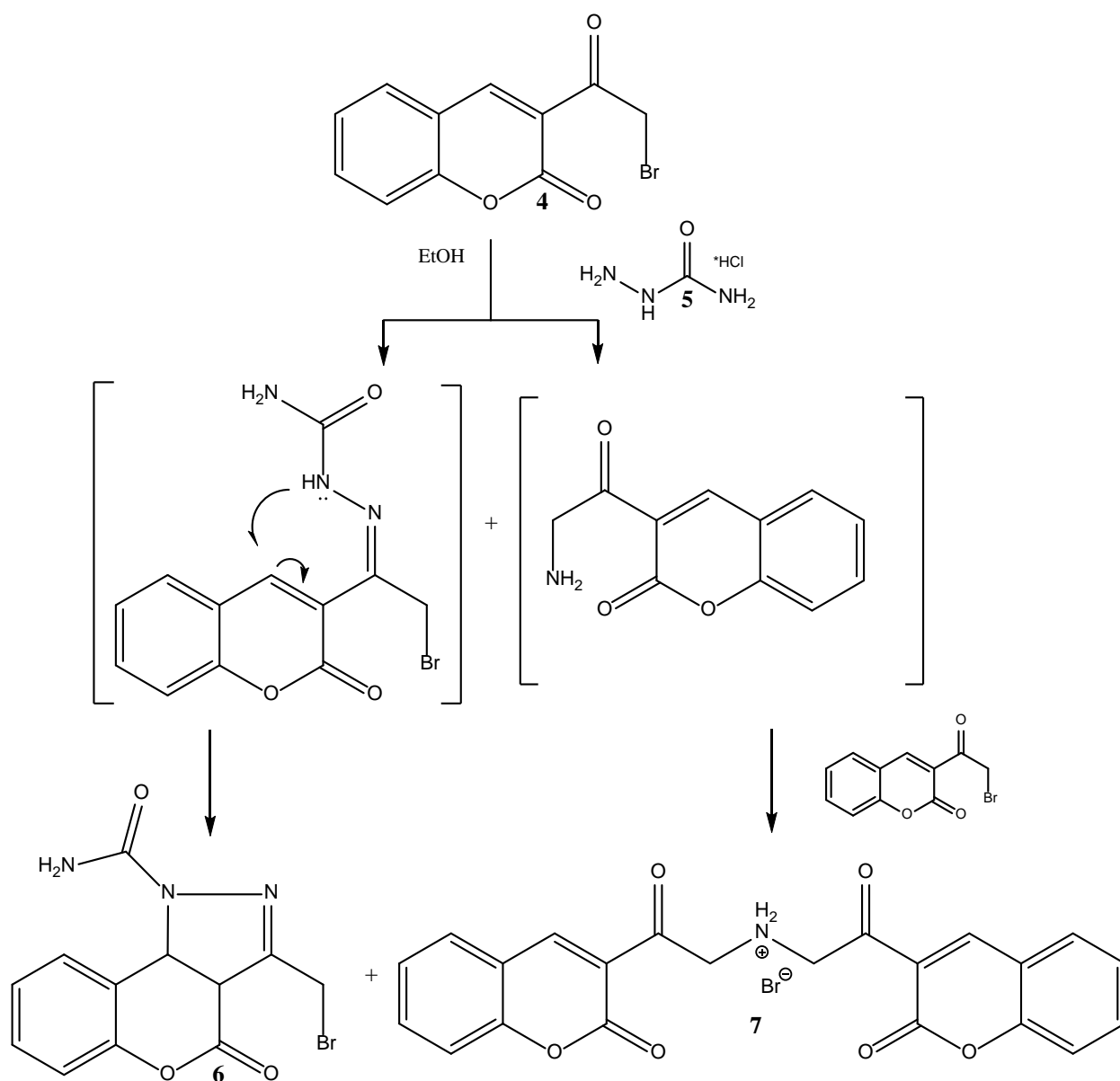
Основное содержание работы

Нами в качестве исходного соединения использовался 3-бромацетил-2Н-хромен-2-она синтез которого осуществлялся по известной методике в две стадии, конденсацией салицилового альдегида (1) с ацетоуксусным эфиром (2) с образованием 3-ацетилхромен-2-она (3), который бромировали молекулярным бромом, выход составил 75% .



В соответствии с целью работы нами впервые изучены реакции модификации хромен-2-онового субстрата с семи(тио)карбазидами и C-нуклеофилами, содержащими 1,3-диоксофрагмент.

Установлено, что в one-pot реакции 3-бромацетил-2Н-хромен-2-она (4) с семикарбазидом (5) и ацетоуксусным эфиром (2) возникает смесь двух продуктов - 3-(бромацетил)-4-оксо-3а,9в-дигидрохромено[4,3-с]пиразоло-1(4Н)-карбоксамид (6) и бромид бис(2-оксо-2-(2-оксо-2Н-хромен-3-ил)этил)аммония (7). К образованию бромид (7) приводит длительный нагрев и разложение семикарбазида до аммиака, который далее вступает в реакцию с молекулой исходного оксосоединения, с преобразованием последнего в α-аминокетон, который далее взаимодействует с еще одной молекулой бромацетилхроменона, приводя к целевому продукту (7).

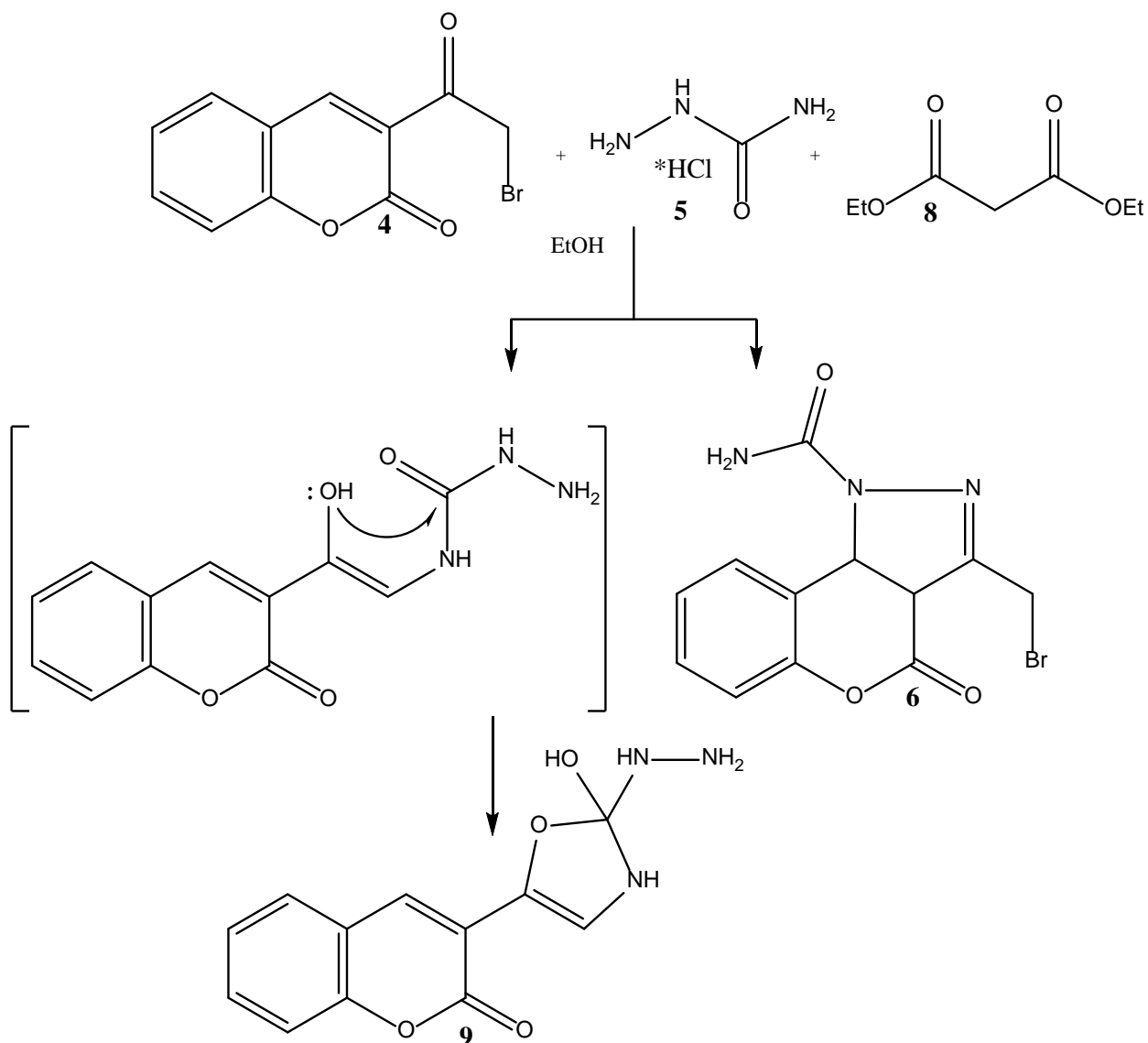


На получение бромида (7) указывают сигналы винильных протонов в ЯМР ^1H спектре двух хроменоновых фрагментов, а также сигнал двух метиленовых звеньев, и протоны NH_2 группы

Это согласуется с данными двумерных спектров гетероядерной корреляции НМQC и НМBC. Дигидрохроменопиразол (6) следует рассматривать, как результат конкурентно протекающей реакции по карбонильной функции 2Н-хромен-2-она (4) и гидразинового фрагмента молекулы семикарбазида, вероятно, через стадию формирования семикарбазона с дальнейшей циклизацией и образованием конечного

продукта. В ЯМР ^1H спектре соединения (6) имеются сигналы двух третичных протонов конденсированного дигидропиранового кольца, а также сигнал протонов амидной группы.

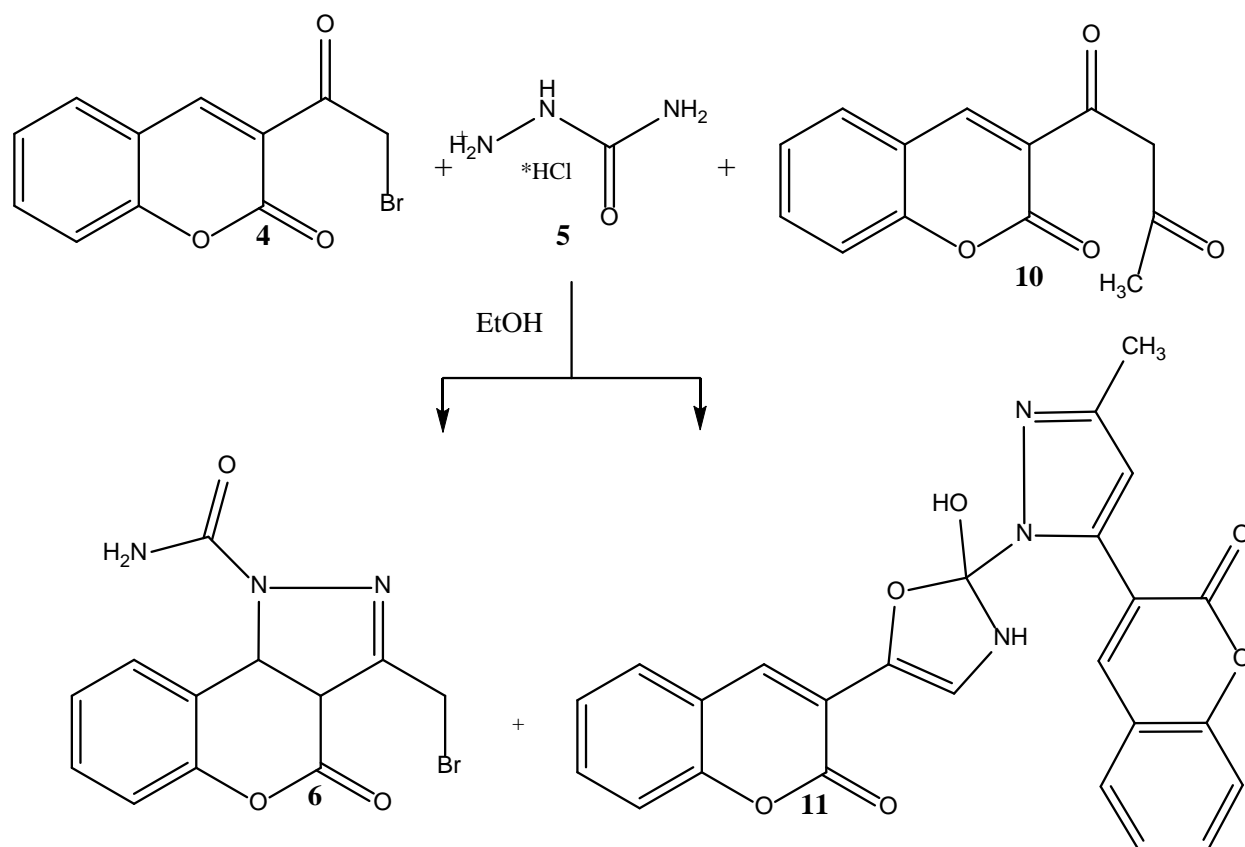
При использовании в качестве метиленактивного соединения малонового эфира (8) при сохранении в качестве нуклеофильного компонента семикарбазида (5) и субстрата 3-бромацетил-2H-хромен-2-она (1) выделена смесь 3-(2-гидразинил-2-гидрокси-2,3-дигидрооксазол-5-ил)-2H-хромен-2-она (9) и 3-(бромацетил)-4-оксо-3a,9b-дигидрохромено[4,3-c]пиразоло-1(4H)-карбоксамид (6), отмеченного в составе продуктов рассмотренного выше превращения.



В ЯМР¹H спектре 3-(2-гидразинил-2-гидрокси-2,3-дигидрооксазол-5-ил)-2H-хромен-2-она (9) отмечены: синглет винильного протона 2H-хромен-2-онового фрагмента, сигнал винильного протона дигидрооксазольного кольца в виде синглета, также наблюдаются сигналы протонов NH-NH₂ гидразинового фрагмента.

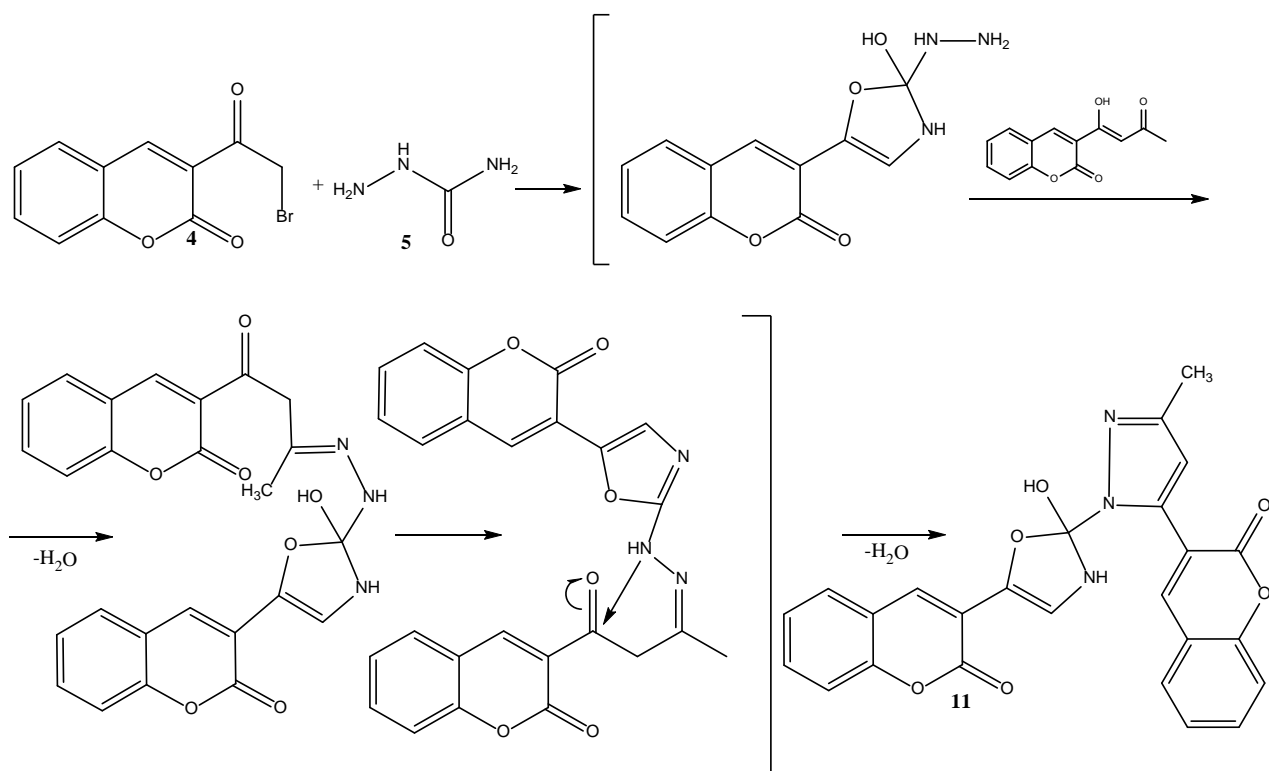
Образование хроменопиразола 6 и хроменооксазола 9 следует рассматривать, на наш взгляд, как результат бинуклеофильной атаки семикарбазида с участием в каждом из случаев двух его реакционных центров.

Усложнение 1,3-диоксокомпоненты при введении в реакцию 1-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)бутан-1,3-диона (10) при сохранении других параметров синтеза позволяет выделить смесь продуктов: гибрид всех участников превращения 3-(2-гидрокси-2-(3-метил-5-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2,3-дигидрооксазол-5-ил)-2-оксо-2H-хромен-6-ил (11) и фиксируемое в ЯМР¹H спектре как примесь, соединение (6).



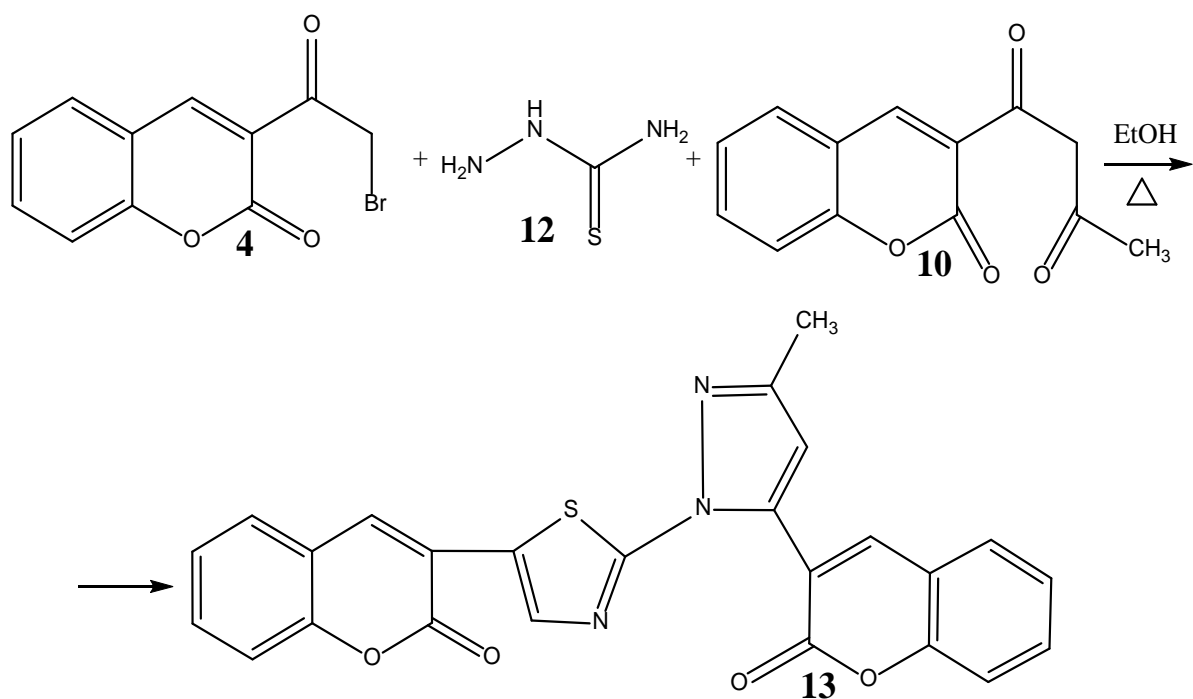
Многоступенчатый процесс образования соединения 11 на первой стадии включает в себя нуклеофильное взаимодействие молекулы семикарбазида (5) с субстратом 4 и гетероциклизацию с участием его оксофункции и замещения брома в гидроксазол (11). Свободный гидразиновый фрагмент, являясь реакционноспособным вступает в дальнейшую конденсацию с терминальной карбонильной группой 1-(2-оксо-2Н-хромен-3-ил)бутан-1,3-диона (10). Из-за сближенности в пространстве карбонильной группы в третьем положении молекулы 1,3 - дикетона и вторым атомом азота гидразинового фрагмента, они также вступают во взаимодействие, образуя в конечном итоге пиразольный цикл, давая конечный полигетероциклический продукт 3-(2-гидрокси-2-(3-метил-5-(2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2,3-дигидрооксазол-5-ил)-2-оксо-2Н-хромен-6-ил (11). Наряду с последним спектрально фиксируется соединение 6.

Выделение гибрида из хроменоновых, оксазольных и пиразольных циклов является подтверждением механизма образования продукта 9, который можно рассматривать в качестве интермедиата на пути синтеза первого.

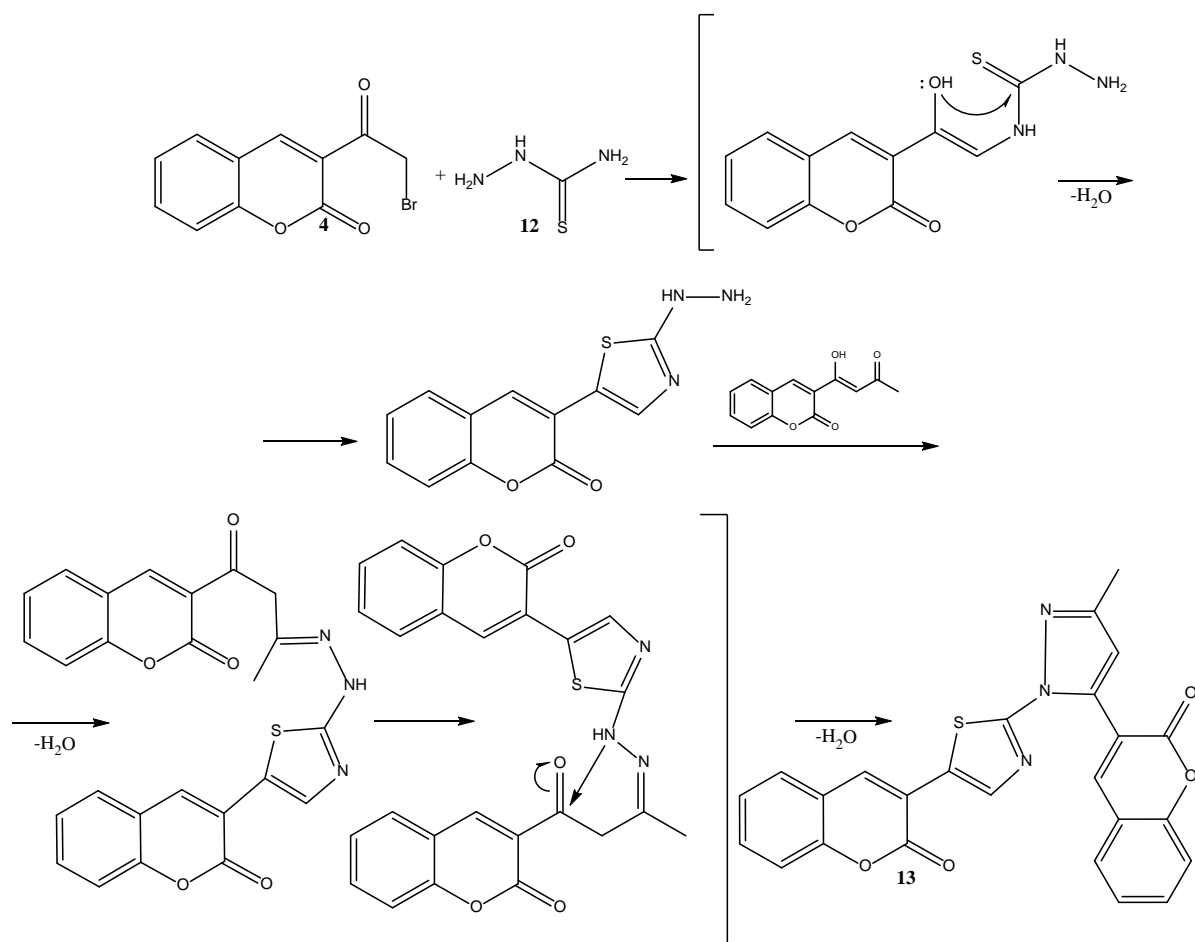


Выделение таких продуктов реакции подтверждено данными ЯМР ^1H спектроскопии.

Аналогичная картина наблюдается при использовании тиосемикарбазида (12) в *one-pot* превращении 3-бромацетил-2H-хромен-2-она (4). Первым этапом постадийного образования тиазольного фрагмента гибрида (13) является нуклеофильное замещение брома в молекуле 3-бромацетил-2H-хромен-2-она (4) на тиоамидный азот тиосемикарбазида (12). Далее происходит гетероциклизация в тиазольный цикл и присоединение по гидразиновому хвосту 1,3-дикарбонильного соединения (6), что приводит к формированию диазольного цикла и, в целом, 3-(2-гидрокси-2-(3-метил-5-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2,3-дигидротиазол-5-ил)-2H-хромен-2-она (13).



Именно такую структуру 3-(2-гидрокси-2-(3-метил-5-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2,3-дигидротиазол-5-ил)-2H-хромен-2-она (**13**) подтверждают данные ЯМР¹H, HSQC, HMBC спектроскопии.



Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об общем характере превращений 3-бромацетил-2Н-хромен-2-она при действии бифункциональных азореагентов семи(тио)карбазидов и 1,3-диоксосоединений как С-нуклеофилов.

Выводы

1. Изучены двух- и трехкомпонентные (one-pot) реакции 3-бромацетил-2Н-хромен-2-она с (тио)семикарбазидами и метиленактивными 1,3-диоксосоединениями алифатического и гетероциклически-алифатического рядов. Выявлены общие тенденции превращений.
2. Показана возможность синтеза гибридов, сформированных с участием фармакофорных хромен-2-оновых, оксазольных, пиразольных гетероциклических соединений.
3. В трехкомпонентных синтезах гибридов выявлена конкурентно протекающая реакция конденсации в дигидрохроменопиразол-карбоксамид.
4. Строение впервые синтезированных соединений подтверждено методами ЯМР ^1H , HSQC, HMBC спектроскопии.