

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

Кафедра Органическая и биоорганическая химия

**МНОГОКОМПОНЕНТНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ С УЧАСТИЕМ 4-
ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛ-2Н-ПИРАН-2-ОНОВ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 4 курса 412 группы
направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Бондарцовой Александры Сергеевны

Научный руководитель

д.х.н. профессор

Федотова О.В.

Заведующий кафедрой

д.х.н. профессор

Федотова О.В.

Саратов 2018 год

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цель работы. В последние годы в органической химии сохраняется тенденция к поиску новых методов построения гетероциклических систем, которые широко используются в современной фармацевтике.

2Н-Пиран-2-оны играют важную роль в живой природе и проявляют широкий спектр биологической активности. Они находят свое применение как в медицине, так и в сельском хозяйстве, обладают противогрибковой, противосудорожной, антимикробной, цито-, фито- и нейротоксическими активностями, а также являются регуляторами роста растений.

3-Замещенные 4-гидрокси-2Н-пиран-2-оны являются хорошим исходным материалом для синтеза различных гетероциклических систем, т.к. обладают высоким химическим и фармакологическим потенциалом. В водных растворах они представляют собой хорошее антисептическое средство. А в пищевой технологии нашли применение для увеличения стабильности витамина С. Это говорит о высокой фармакофорности соединений, содержащих пиран-2-оновый фрагмент.

Все это представляет интерес для исследования химии данных соединений с перспективами поиска путей построения гибридов пиран-2-онов и других фармакофорных структур.

В связи с этим, **целью настоящей работы** является поиск путей синтеза гибридных бензоимидазопиранопиримидиноновых систем на основе *one-pot* превращений с участием 2Н-пиран-2-онов, ароматических альдегидов и 2-аминобензимидазола и выявление направлений их практического применения

В задачи исследования входило:

1. Изучение направления протекания реакций с участием 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она, ароматических альдегидов и 2-аминобензимидазола
2. Выявление влияния заместителя в ароматическом фрагменте на ход реакции
3. Исследование ингибирующей активности полученных соединений в отношении 15-липоксигеназы

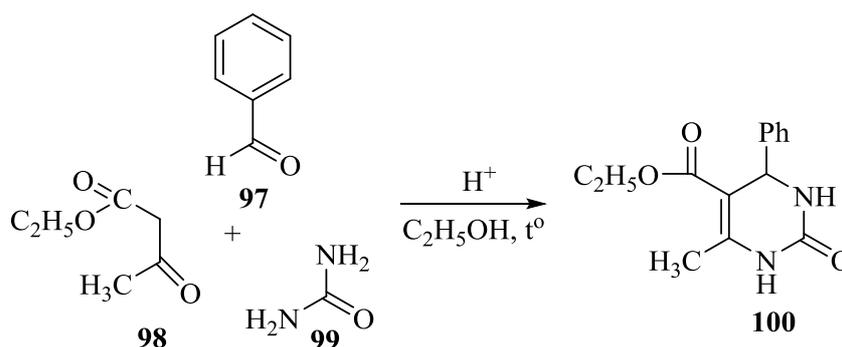
Основное содержание работы

Анализ литературного обзора показывает, что введение в многокомпонентные превращения замещенного 4-гидрокси-2H-пиран-2-она совместно с реагентами, такими как альдегиды и полиазануклеофилы, значительно расширило бы спектр практического применения продуктов. Однако, не имеется сведений о поведении 2H-пиран-2-онов в условиях реакции Биджинелли, позволяющей получать на основе 1,3-дикарбонильных соединений гибридные пиримидиноновые системы.

В связи с этим, цель данной работы заключалась в поиске путей синтеза замещенных бензоимидазопиранопиримидиноновых систем посредством взаимодействия 2H-пиран-2-онов, ароматических альдегидов и 2-аминобензимидазола.

2.1 Взаимодействие 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она, ароматических альдегидов и 2-аминобензимидазола

Классическая реакция Биджинелли – это трехкомпонентная конденсация этилацетоацетата (98), бензальдегида (97) и мочевины (99). В качестве растворителя используется этанол, а катализатором выступает концентрированная соляная кислота.



При подборе субстратов для синтеза пиримидинов наиболее часто в реакцию Биджинелли вводят различные альдегиды, вместо классических (тио)карбамидов можно использовать циклические полиазануклеофилы. Замена кетоэфиров на другие 1,3-дикарбонильные соединения позволяет переходить к гибридным системам, содержащим наряду с пиримидиновым другие гетерофрагменты.

Таблица 2.1.1 Влияние условий one-pot реакции на время процесса и выходы продуктов **105a, b**

№ соединения	Время реакции		Выход, %	
	Δ	MWI	Δ	MWI
105a	12 ч	30 мин	58	83
105b	50 ч	85 мин	36	65

Строение продукта (**105a**) установлено на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии с привлечением методов гетероядерной корреляционной спектроскопии HSQC, HMBC и ядерного эффекта Оверхаузера в формате гомоядерной одно- и двумерной корреляции NOESY.

Так, в ЯМР ^1H спектре соединения (**105a**) присутствуют синглеты трех протонов метильной группы при 2.03 м.д., винильного протона пиран-2-онового фрагмента при 6.16 м.д. Мультиплет ароматических протонов проявляется в области 7.01-7.38 м.д., протону NH- группы соответствует уширенный синглет при 9.07 м.д. (Рис. 2.1.1).

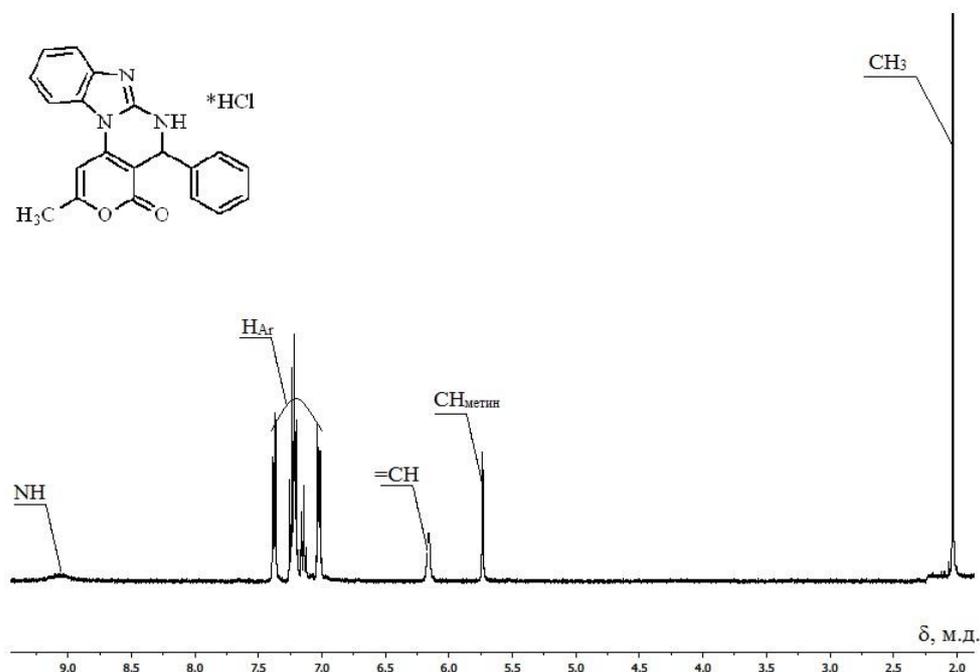
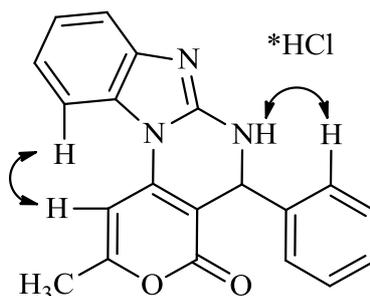


Рис. 2.1.1 ЯМР ^1H спектр 2-метил-5-фенил-5,6-дигидро-4H-бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиранопиримидин-4-она (**105a**), $\text{DMSO-}d_6$

В спектре двумерной гетероядерной корреляции HMBC обнаружен кросс-пик 9.07/113,3 м.д., отвечающий взаимодействию протона вторичной

аминогруппы с атомом углерода заместителя ароматического фрагмента и C₃-пиранонового кольца.

Отсутствие иных корреляционных сигналов NH-протона в спектре НМВС позволяет полагать об ангулярном сочленении бензимидазольного и пиран-2-онового циклических фрагментов. Подтверждением этому может служить совокупность данных гомоядерной корреляционной спектроскопии с применением ядерного эффекта Оверхаузера в формате NOESY.



Так, в спектре NOESY соединения (**105a**) наблюдаются кросс-пики при 9.07/7.26 м.д., и 5.73/7.14 м.д., позволяющие полагать о пространственной сближенности ароматических протонов с протоном аминогруппы в первом случае, и винильным протоном пиран-2-онового фрагмента во втором. Данные пространственные взаимодействия также могут свидетельствовать об ангулярной структуре. (Рис. 2.1.2)

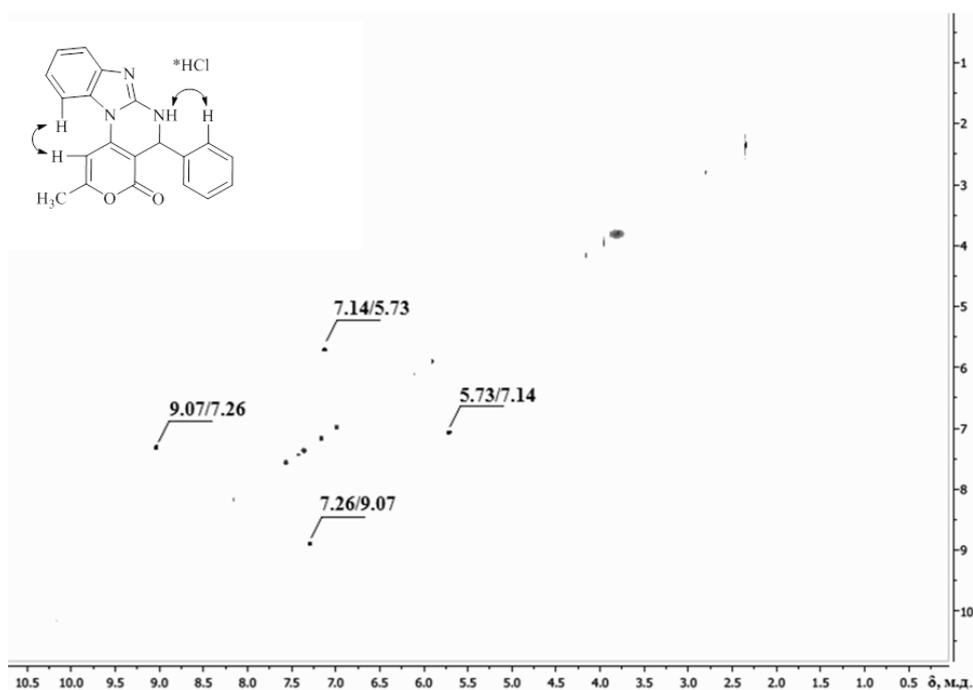


Рис. 2.1.2 ЯМР NOESY спектр 2-метил-5-фенил-5,6-дигидро-4H-бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиранопиримидин-4-она (**105a**), DMSO- *d*₆.

Дополнительным подтверждением этому может служить отсутствие в спектре NOESY корреляции аминогруппы с винильным протоном как в общем виде, так и при селективном возбуждении последнего в рамках метода NOESY1D. (Рис.2.1.3)

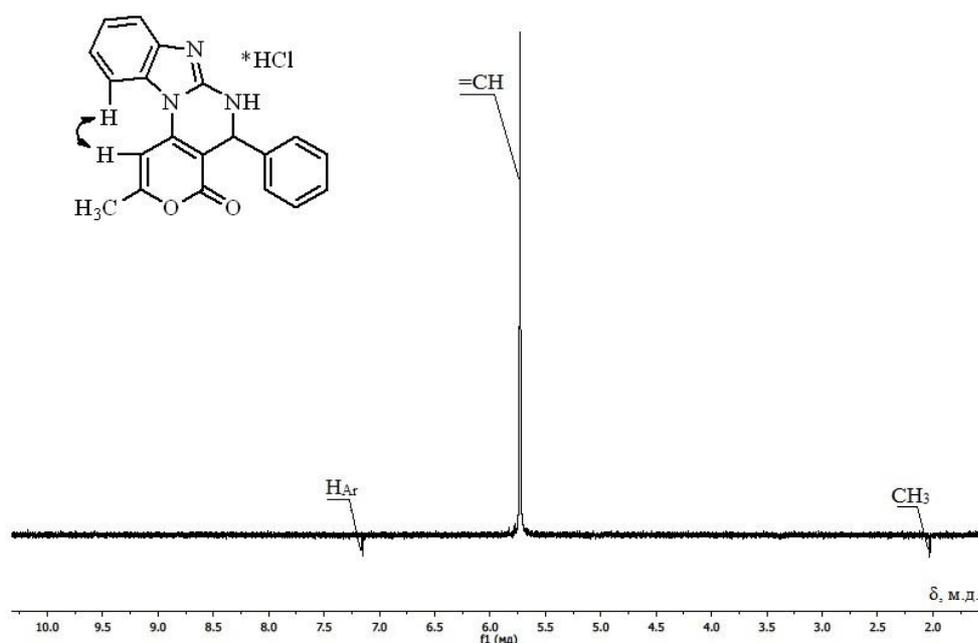


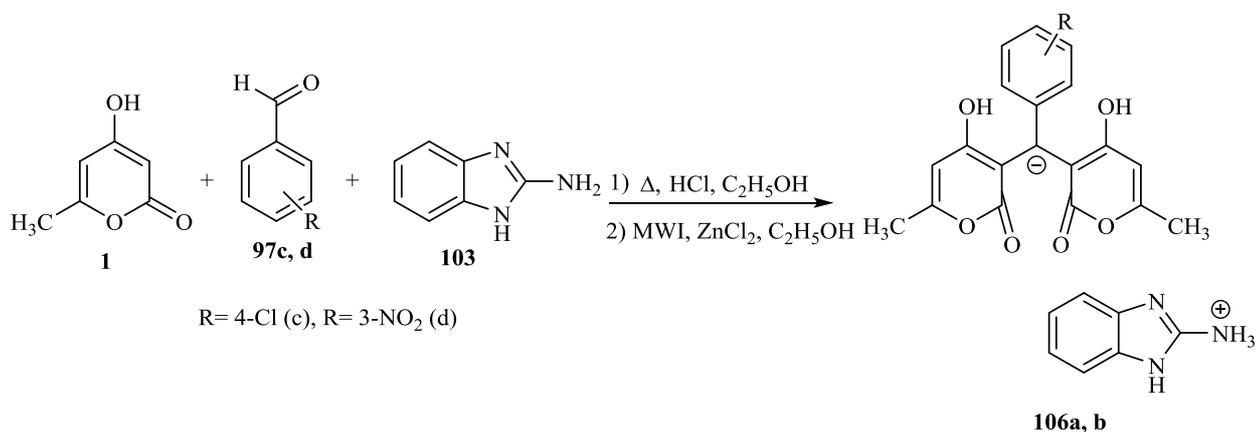
Рис. 2.1.3 ЯМР NOESY1D спектр (5.74 м.д., 75.6 Гц) 2-метил-5-фенил-5,6-дигидро-4Н-бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиранопиримидин-4-она (**105a**), DMSO-*d*₆.

Таблица 2.1.2 Физико-химические характеристики соединений (**105a,b**).

№ соединения	T _{пл} °C	Найдено % Вычислено %				ЯМР ¹ H спектр
		C	H	N	Cl	
105a	201-202	<u>66,33</u>	<u>4,41</u>	<u>11,49</u>	<u>9,69</u>	2.03 (с., 3H, CH ₃) 5.73 (с., 1H, =CH) 6.16 (с., 1H, CH _{метин}) 7.01-7.38 (м., 9H, H _{Ar}) 9.07(уш.с., 1H, NH)
		66,81	4,68	11,64	10,04	
105b	175-176	<u>58,43</u>	<u>4,86</u>	<u>9,62</u>	<u>16,60</u>	2.03 (с., 3H, CH ₃) 3.84 (с., 3H, OCH ₃) 5.58 (с., 1H, =CH) 5.79 (с., 1H, CH _{метин}) 6.65-7.24 (м., 8H, H _{Ar}) 7.62 (уш.с., 2H, NH)
		58,35	4,43	9,72	16,40	

Спектральная картина 5-(4-метоксифенил)-2-метил-5,6-дигидро-4Н-бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пирано[3,4-е]пиримидин-4-она (**105b**) аналогична таковой для незамещенного аналога (таблица 2.1.2). Следует отметить лишь смещение сигнала NH- протона в более сильное поле 7.62 м.д. и увеличение интегральной интенсивности до двух протонов, что может быть обусловлено тем, что основная часть молекулы ассоциирована с двумя молекулами хлороводородной кислоты.

Использование 4-хлорфенильного, в меньшей степени донорного заместителя, изменяет направление превращения и приводит к образованию ассоциата 4-хлорфенилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она с катионом 2-аминобензимидазолия (**106a**).



Аналогичную картину дает и 3-нитробензальдегид, электроноакцепторные свойства, которого, вероятно, способствуют облегчению формирования бисаддукта (**106b**).

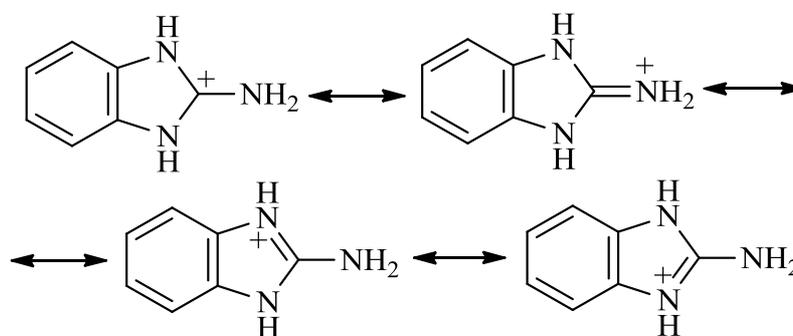
Ассоциированные системы (**106a,b**) образуются вне зависимости от способа активации реакционной смеси. Время реакции и выходы продуктов представлены в таблице 2.1.3.

Таблица 2.1.3 Влияние условий one-pot реакции на время процесса и выходы продуктов (**106c,d**)

№ соединения	Время реакции, мин		Выход, %	
	Δ	MWI	Δ	MWI
106a	8 ч	65 мин	65	75
106b	3 ч	45 мин	76	88

Строение полученных соединений установлено на основании данных ЯМР ¹H, ¹³C, HSQC, HMBC спектроскопии.

Так, в ЯМР ^1H спектре ассоциата аниона 4-хлорфенилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она с катионом 2-аминобензимидазолия (**106a**) (Рис. 2.1.4) отмечены синглеты шести метильных протонов при 2.00 м.д., двух винильных протонов при 5.63 м.д., метинового протона при 5.86 м.д. Ароматическим протонам 4-хлорфенильного фрагмента соответствуют два дублета при 7.64 м.д. ($J = 8$ Гц) и 7.89 м.д. ($J = 8$ Гц). Катиона 2-аминобензимидазолия возникает путем протонирования одного из эндоциклических атомов азота, а положительный заряд в нем оказывается делокализованным между тремя атомами углерода, что фактически является гибридом четырех резонансных структур.



В соответствии с этим, наличие данного катионного фрагмента в спектре ЯМР ^1H подтверждается присутствием уширенного синглета двух протонов экзоциклических аминогрупп при 8.26 м.д., мультиплета четырех ароматических протонов наличием в спектре соединения (**106a**) уширенного синглета четырех протонов при 12,36 м.д., который включает в себя сигналы двух протонов гидроксильных групп биспирановой системы и резонанс протонов эндоциклических аминогрупп 2-аминобензимидазольной части. В пользу ионной структуры выделенного соединения также может говорить уширение синглета метинового протона и его малая интегральная интенсивность (0.4), что является следствием высокой подвижности и повышения CH - кислотности.

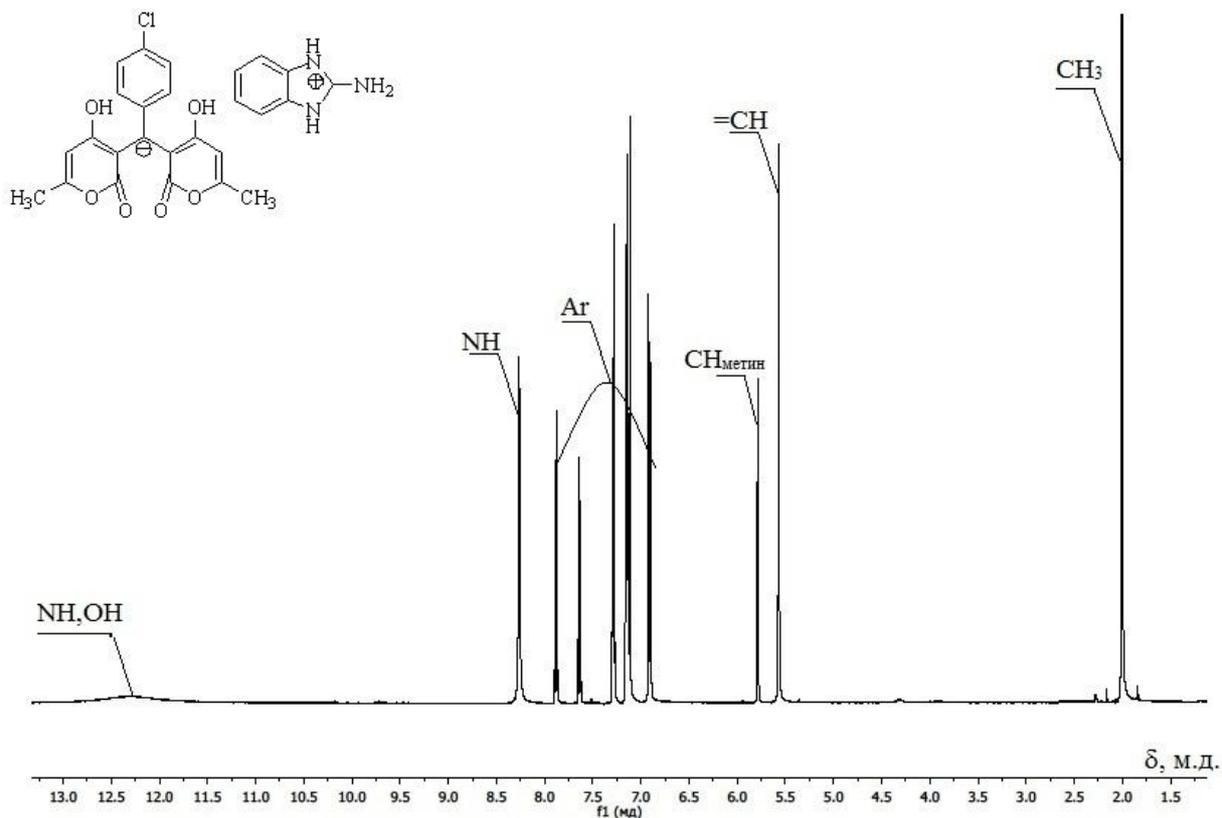


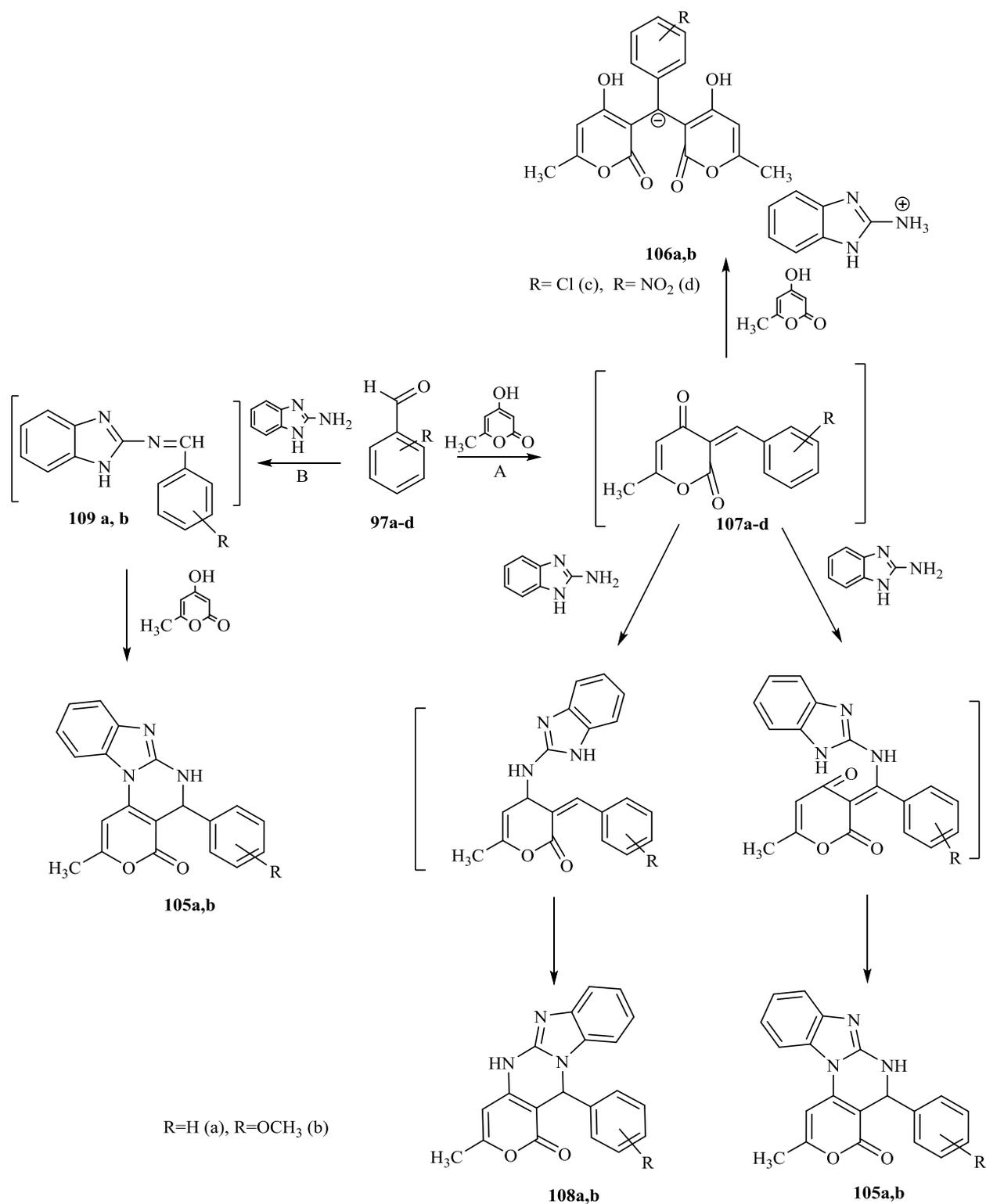
Рис. 2.1.4 ЯМР ^1H спектр ассоциата аниона 4-хлорфенилметиленбис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она с катионом 2-аминобензимидазолия (**106 а**), $\text{DMSO-}d_6$

Спектральная картина для ассоциата 3-нитрофенилметиленбис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она (**106b**) с 2-аминобензимидазолом аналогична таковой для системы (**106a**). Биспиран-2-оновый фрагмент также находится в диенольной таутомерной форме (таблица 2.1.4).

Таблица 2.1.4. Физико-химические характеристики соединений (**106a, b**)

№ соединения	T _{пл} °С	Найдено %, Вычислено%				ЯМР ¹ Н спектр δ, м.д.
		С	Н	N	Cl	
106a	196-197	<u>61,08</u> 61,48	<u>3,98</u> 4,37	<u>7,80</u> 8,27	<u>9,81</u> 10,04	2.00 (с., 6H, CH ₃) 5.57 (с., 2H, =CH) 5.79 (с., 0.4H, CH _{метин}) 6.90-7.90 (м., 8H, H _{Ar}) 8.26 (уш.с., 2H, NH ₂) 12.32 (уш.с., 4H, NH, OH)
106b	178-179	<u>59,80</u> 60,23	<u>3,93</u> 4,28	<u>10,50</u> 10,81		2.03 (с., 6H, CH ₃) 5.60 (с., 2H, =CH) 5.91 (с., 0,5H, CH _{метин}) 6.68-8.50 (м., 8H, H _{Ar}) 8.65 (с., 2H, NH ₂) 11.86 (уш.с., 4H, NH, OH)

На основании литературных данных и полученных результатов можно предположить вероятную схему формирования продуктов превращений по нескольким направлениям, в соответствии с представлениями о механизме реакции Биджинелли:



Так, в случае реализации так называемого «халконового» механизма превращения (путь А), вначале посредством конденсации Кневенагеля 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-он (**1**) с альдегидом (**97a-d**) возникает высокоактивный арилиденовый интермедиат (**107**), имеющий два электрофильных центра - α,β -непредельный фрагмент и атом углерода карбонильной группы в положении C_4 пиран-2,4-дионового фрагмента. Далее происходит атака одного из этих центров наиболее активной экзоциклической

аминогруппой 2-аминобензимидазола и дальнейшая циклизация в пиримидиновую систему в одну из двух региоформ за счет эндоциклической аминной функции.

Альтернативным механизмом может служить путь В, предполагающий первоначальное взаимодействие молекулы альдегида с 2-аминобензимидазолом с образованием основания Шиффа (**109a,b**), преобразующегося далее с 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-оном (**1**) в ангулярный изомер (**105a,b**).

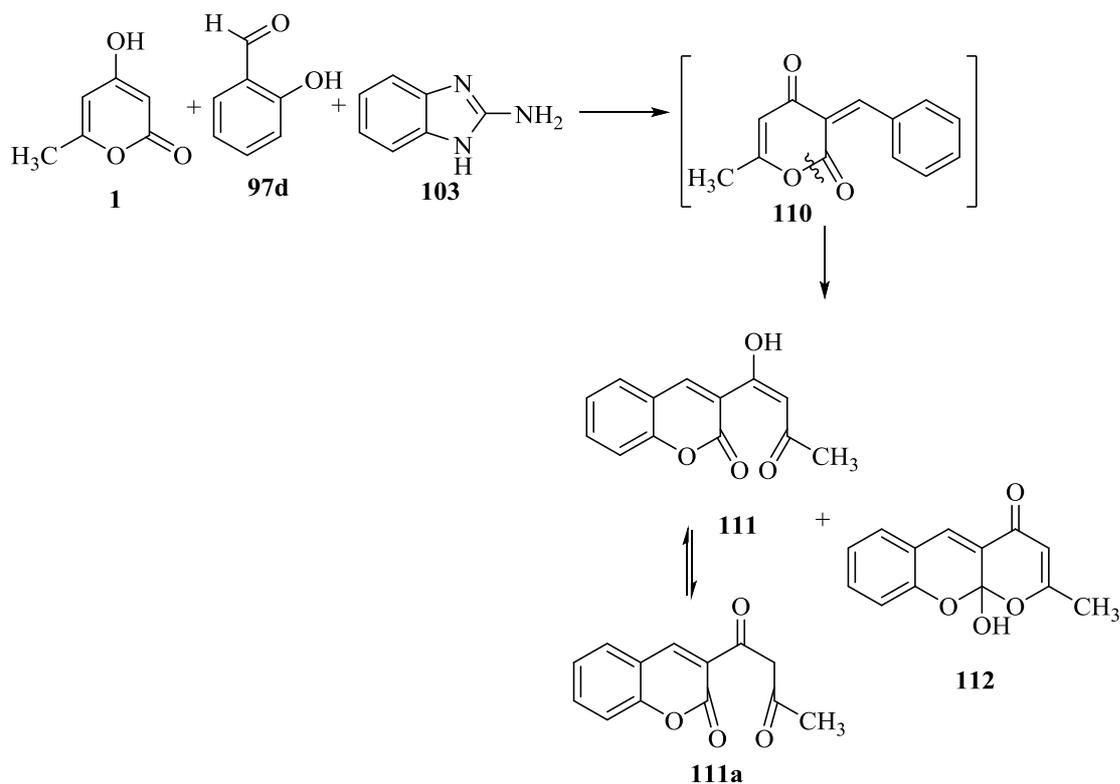
Экспериментальные данные о региоселективности настоящих превращений с участием в качестве карбонильной компоненты бензальдегида и его 4-метоксизамещенного аналога не позволяют однозначно определить путь превращения субстратов. Характер продуктов реакции с участием 4-хлор- и 3-нитробензальдегидов дают основание об однозначном утверждении о протекании этих превращений по пути А с формированием халкона и его преобразованием за счет конкурентной конденсации Михаэля в арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-оны (**106a,b**). Последние могут депротонироваться до анионов, стабилизирующихся ассоциацией с катионом 2-аминобензимидазолия, что и наблюдалось экспериментально.

Образование исключительно ангулярных изомеров в случае реализации пути А можно объяснить, на наш взгляд тем, что арилиденный фрагмент, вероятно, имеет более активный электрофильный центр, чем карбонильный атом углерода, и именно он подвергается атаке экзоциклической аминогруппой 2-аминобензимидазола.

Однако, несмотря на вышеперечисленные данные, исключить возможность реализации, «иминного» механизма нельзя.

Установлено, что использование в качестве карбонильной компоненты 2-гидроксибензальдегида (салицилового альдегида) (**97e**) как в условиях воздействия микроволн, так и термической активации не приводит к образованию азотсодержащих систем. В ходе данных превращений выделен- 3-(1-гидрокси-3-оксобут-1-ен-1-ил)-2Н-хромен-2-он (**111**) - результат двухкомпонентной конденсации 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она и

салицилового альдегида и продукт его внутримолекулярной полукетализации – 10а- гидрокси-2-метил-4Н,10аН-пирано[2,3-б]хромен-4-он (**112**).



2-Аминобензимидазол в данных превращениях не принимает участия, что доказывает общность его поведения с другими азануклеофилами.

Строение соединений (**111**, **112**) подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQS и HMBC спектроскопии.

В ЯМР ^1H спектре соединения (**111**) присутствуют синглеты: трех протонов метильной группы при 2.23 м.д., винильного протона хромен-2-онового цикла при 8.81 м.д., мультиплет четырех ароматических протонов в области 7.28-7.95 м.д. Наличие синглетов винильного протона при 6.86 м.д., и двух протонов метиленового звена при 4.15 м.д., а также уширенного синглета при 15.94 м.д., соответствующего енольной гидроксильной функции, позволяют полагать о нахождении соединения (**111**) в растворе ДМСО- d_6 в виде равновесной смеси двух таутомерных форм (**111**) (**111a**).

В ЯМР ^1H спектре полукеталя (**111**) зарегистрированного в ДМФА- d_7 , выделенного в смеси с открытым таутомером (**111**), наряду с сигналами последнего, наблюдаются синглет винильного протона при 6.42 м.д., и уширенный синглет при 6.30 м.д., отвечающий полукетальной гидроксильной группе. При этом 3-(1-гидрокси-3-оксобутил)-2Н-хромен-2-он (**111**) находится

в растворе ДМФА в дикетонной таутомерной форме, о чем свидетельствует наличие синглета двух метиленовых протонов при 3.76 м.д. (Рис. 2.1.5), и присутствие в ЯМР ^{13}C спектре смеси в области 185-195 м.д., сигналов трех атомов углерода карбонильных групп, два из которых в корреляционном спектре НМВС дают кросс-пики 3.76/ 187.3 м.д., и 3.76/ 191.6 м.д., что отвечает их взаимодействию с метиленовыми протонами.

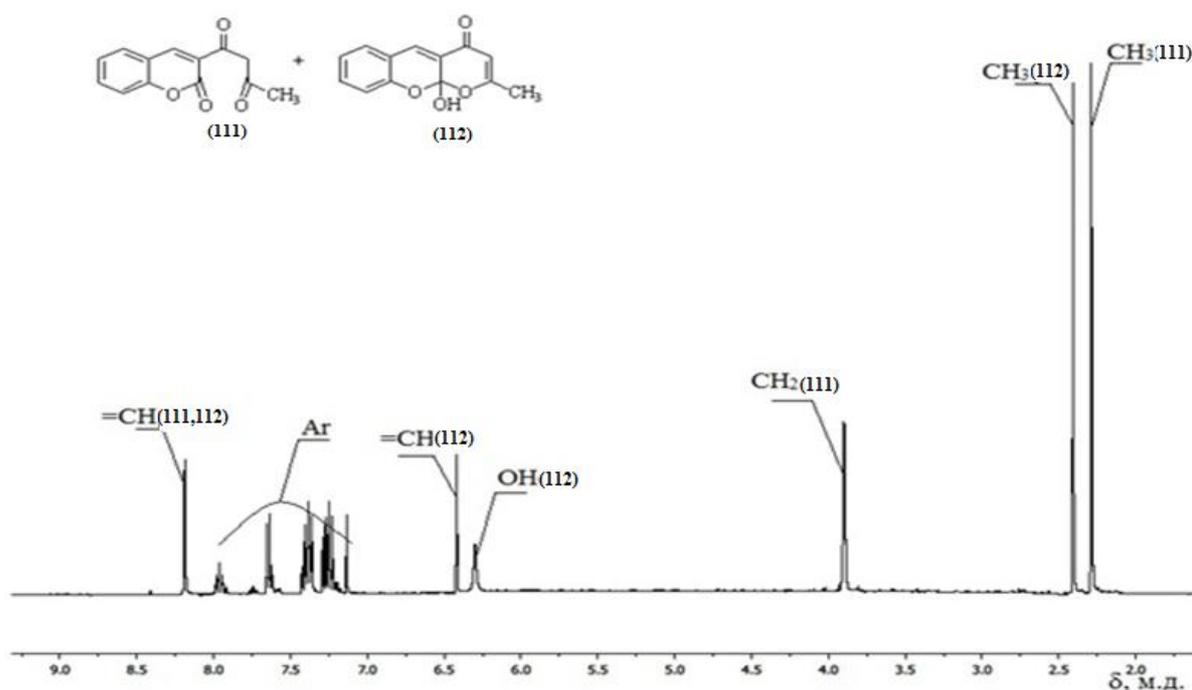


Рис. 2.1.5 ЯМР ^1H спектр смеси 3-(1-гидрокси-3-оксобутил)-2H-хромен-2-она (111) и 10a-гидрокси-2-метил-4H,10aH-пирано[2,3-b]хромен-4-она (112) (ДМФА- d_7)

Соединение (111) образуется за счет конденсации салицилового альдегида (97e) и 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она (1) в халкон (110), претерпевающий внутримолекулярную дециклизацию с последующей гетероциклизацией в хромен-2-оновый цикл.

Это является дополнительным свидетельством в пользу предположения о реализации для исследуемых превращений «халконового» механизма реакции Биджинелли.

Таким образом, установлено, что трехкомпонентная one-pot реакция с участием 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она, ароматических альдегидов и 2-аминобензимидазола может протекать по двум направлениям, в зависимости от характера заместителей в ароматическом фрагменте альдегида. При этом в

случае электронодонорных заместителей образуются классические гибриды Биджинелли - бензоимидазопиранопиримидиноны ангулярного строения, а при использовании электроноакцепторных заместителей возникают продукты конкурентной реакции - арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-оны, ассоциированные в выбранных условиях с 2-аминобензимидазолом.

2.2 Исследование ингибирующей активности продуктов превращений 2Н-пиран-2-онов в отношении 15-липоксигеназы

Нами были проведены исследования ингибирующей активности *in vitro* в отношении 15-липоксигеназы ряда полученных нами соединений в превращениях 2Н-(бензо)пиран-2-онов. Данные исследования проводились путем определения значений IC_{50} (полуэффективная ингибирующая концентрация- концентрация ингибитора, приводящая к снижению активности фермента до 50 % от первоначальной). Результаты исследования представлены в таблице 2.2.1.

Исследованные соединения и контрольные образцы

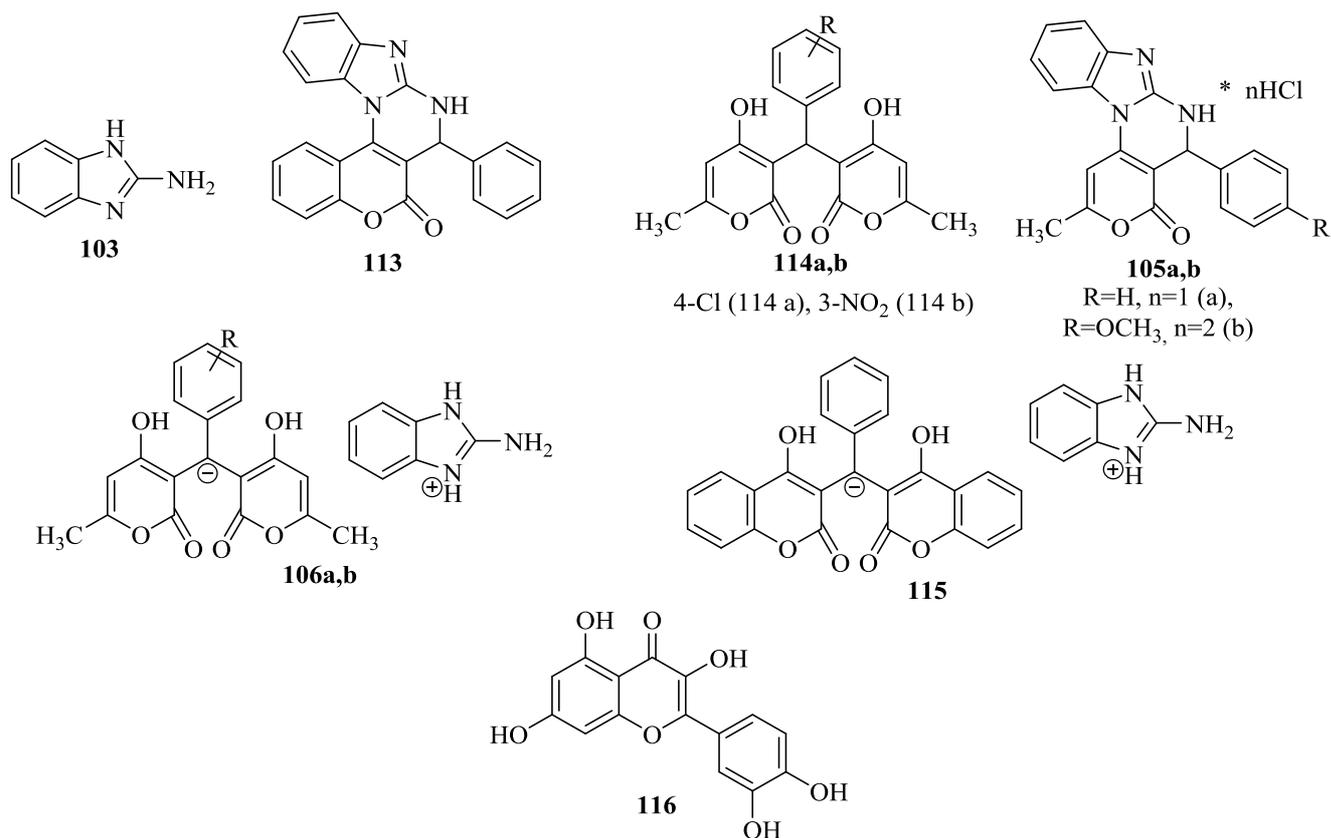


Таблица 2.2.1 Ингибирующая активность изученных соединений в отношении 15-липоксигеназы

№ соединения	IC ₅₀ , мкмоль/л	№ соединения	IC ₅₀ , мкмоль/л
103	—	113	—
105a	—	114a,b	—
105b	41	115	—
106a	56	Кверцетин 116	64
106b	78		

— - отсутствие ингибирующей активности при концентрации 100 мкмоль/л.

В качестве образца сравнения мы использовали известный природный антиоксидант из класса флавоноидов-кверцетин (**116**). Он имеет родственное строение к полученным системам и включает в свою структуру 4Н-бензопирановый фрагмент. Результаты

В ходе исследований нами было установлено, что из двух гибридов (**105a,b**) ингибирующей активностью обладает лишь 4-

метоксифенилбензоимидазопиранопиримидинон (**105b**), содержащий в своей структуре метоксильный фрагмент, что может свидетельствует о его роли в активности. Бензаннелированный аналог (**113**) также неактивен, что позволяет судить о том, что пираноновый фрагмент вносит больший вклад в активность, чем хроменоновый.

Нами была выявлена ингибирующая активность (арил)метиленбис(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)метанидов 2-амино-1H-бензо[d]имидазолия (**106a,b**). При этом отсутствие такового эффекта наблюдалось как для их прекурсоров – биспиран-2-онов (**114a,b**), так и для комплексообразователя -2-аминобензимидазола (**103**), что говорит о вероятном влиянии ионизации фрагментов на активность 15 - липоксигеназы. Дополнительным подтверждением низкой активности в отношении фермента бензаннелированных пиран-2-онов является отсутствие таковой для соединения (**115**).

Таким образом, среди впервые синтезированных рядов конденсированных 2H-пиран-2-онов и гибридных систем на их основе выявлены соединения, которые могут являться перспективными антиоксидантами и противоопухолевыми препаратами.

