

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 биорганической химии

Синтез, строение и реакции 3-замещенных 2Н-хромен-2-онов

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Ефимкиной Екатерины Максимовны

Научный руководитель
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Зав. кафедрой
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2018

Введение

Актуальность работы. За последние несколько десятилетий научный мир стал свидетелем появления целого ряда производных 2Н-хромен-2-она, являющегося важным гетероциклическим соединением, присутствующим во многих растениях, а также в лекарственных препаратах, имеющих синтетическое происхождение.

Соединения, содержащие 2Н-хромен-2-оновый фрагмент, обладают широким спектром биологической активности, что привлекает внимание к изучению их свойств. Было обнаружено, что некоторые производные 2Н-бензопиран-2-она, включающие карбоксамидную группу, используются в качестве мочегонных, противогрибковых, противомикробных и антиоксидантных средств, в то время как сами 2Н-хромен-2-оны (кумарины) проявляют активность при лечении ВИЧ. Поэтому решение фундаментальных вопросов их химии, в частности, введение в реакции конденсации с ароматическими альдегидами, с целью получения α , β -непредельных оксосоединений и дальнейшая их модификация, представляется актуальным и открывает перспективы практического применения новых гетероциклических систем.

Пяти- и шестичленные гетероциклические системы также представлены в лекарственных препаратах и природных соединениях. Известно, что соединения, содержащие пиразольное кольцо, входят в препараты, проявляющие анальгетические, антибактериальные, противосудорожные, противопаразитарные, противовоспалительные и гербицидные свойства. Для пиразолов описаны различные виды биологической активности. Вследствие многообразия химических и биологических свойств 2Н-хромен-2-онов, их многогранности использования, нами проведены исследования, направленные на разработку новых путей синтеза сложнопостроенных 2Н-хромен-2-онов, включающих в свой состав систему пиразольных циклов, что и явилось целью настоящей работы.

Цель работы.

Провести исследования, направленные на разработку новых путей синтеза сложнопостроенных 2Н-хромен-2-онов, включающих в свой состав систему пиразольных циклов

Задачи исследования. При этом решаются следующие задачи:

1. Получение новых гибридных систем, сочетающих в своей структуре 2Н-хромен-2-оновый и пиразольный фрагменты.

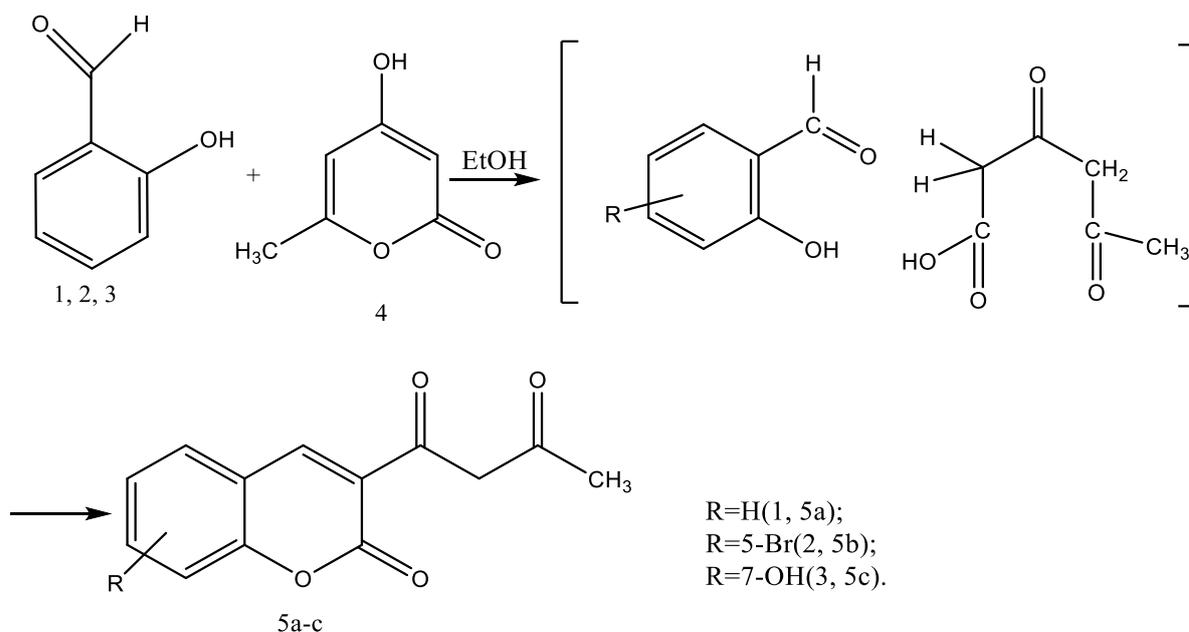
2. Изучение возможности синтеза ранее неизвестного 3,5-бис(2-оксо-2Н-хромен-3-карбонил)гептан-2,6-диона – аналога 3,3'-метиленбис-(4-гидрокси-2Н-хромен-2-она), являющегося антикоагулянтом широкого действия.

3. Установление структуры вновь полученных полигетеросистем методами, ЯМР ^1H , ^{13}C , корреляционной HSQC, HMBC спектроскопии.

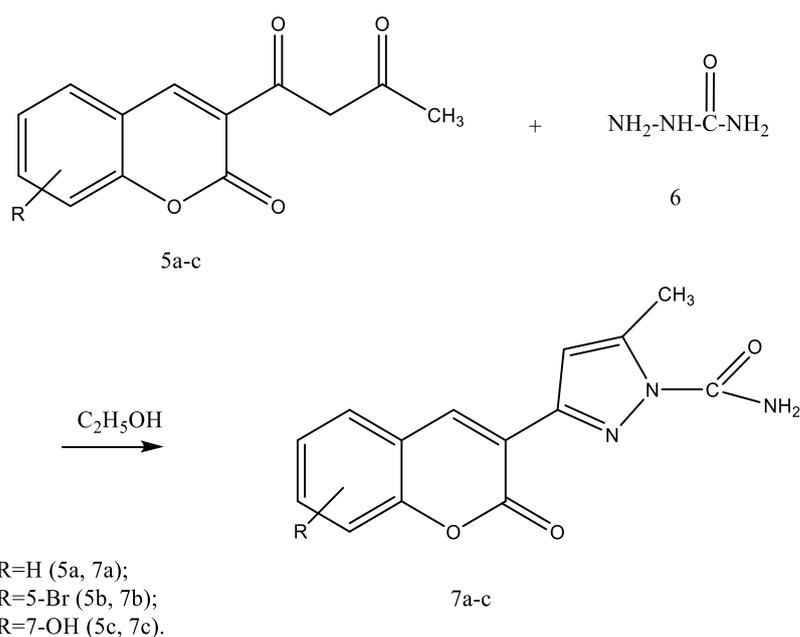
Основное содержание работы

1.1 Взаимодействие замещенных 3-ацетил-2Н-хромен-2-онов с семикарбазидом

По известной методике 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-он (4), салициловый альдегид (1) и его замещенные аналоги (2, 3) впервые подвергались нагреванию в этаноле, в ходе которого имело место раскрытие пиранонового цикла с последующим формированием замещенных 1-(2-оксо-2Н-хромен-3-ил)бутан-1,3-дионов (5а-с). Данная реакция протекает без катализатора в среде этилового спирта в течение промежутка времени от 6 до 24 часов. Длительность взаимодействия, вероятно, зависит от строения альдегидов (1, 2, 3). Субстрат 5b получен впервые.

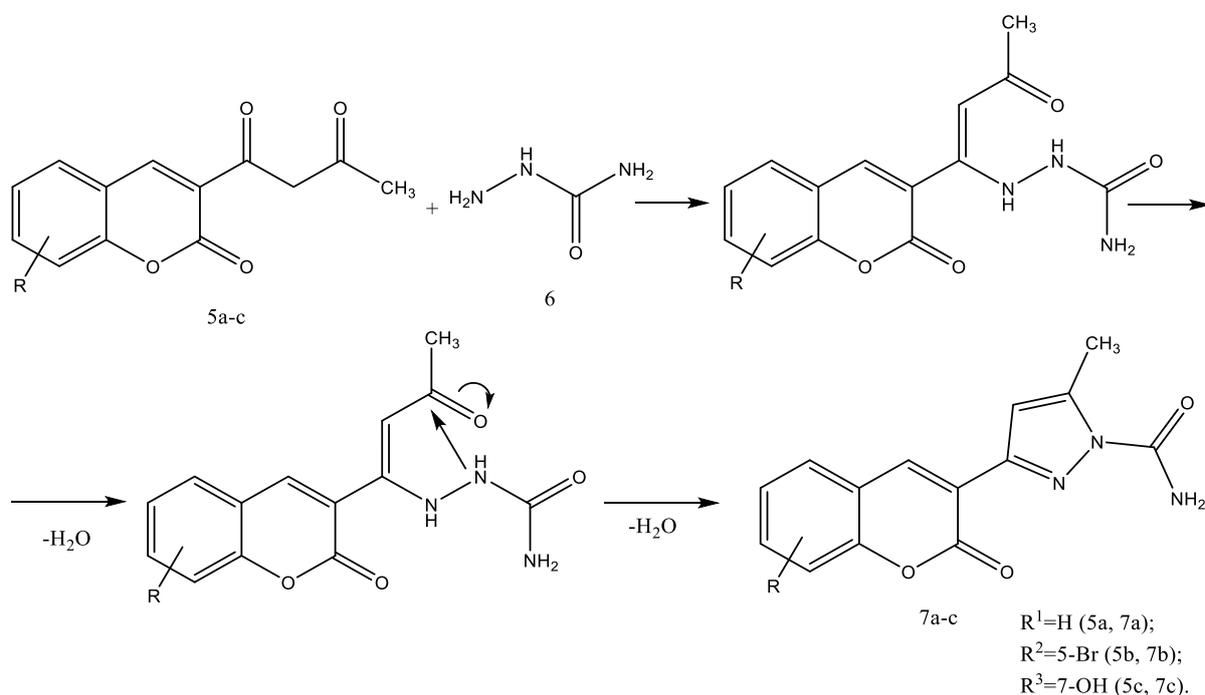


В соответствии с целью работы нами впервые изучены реакции модификации хромен-2-онового фрагмента в субстрат (5а-с) с (тио)семикарбазидами.



Установлено, что гидразиновый фрагмент семикарбазида (6), являясь реакционноспособным, вступает в конденсацию с карбонильными группами 1-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)бутан-1,3-диона (5а), образуя в конечном итоге пиразольный цикл в гетероциклическом продукте - 3-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карбоамиде (7а). Аналогично реакция протекает и для

замещенных 1-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)бутан-1,3-дионов (5b, 5c). Выход продуктов составил от 44 до 66%.



Строение синтезированного 5-метил-3-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамида (7a) подтверждено данными ЯМР 1H спектроскопии. В спектре соединения (7a) присутствует сигнал винильного протона 2H-хромен-2-онового кольца при 8,51 м.д.. Протонам метильной группы соответствует синглет при 2,26 м.д., мультиплет ароматических протонов проявляется в области 7,35 – 7,78 м.д.. Сигналу винильного протона пиразольного кольца соответствует синглет при 6,7 м.д.. Отсутствие сигналов аминогруппы, вероятно, объясняется кислым характером протонов амидной группы, соседствующей с $C=O$ функцией и способной образовывать водородную связь с двоевязанным азотом гетероароматического кольца пиразола. Возможны обменные процессы с водой, содержащейся в растворителе (рис. 1.1).

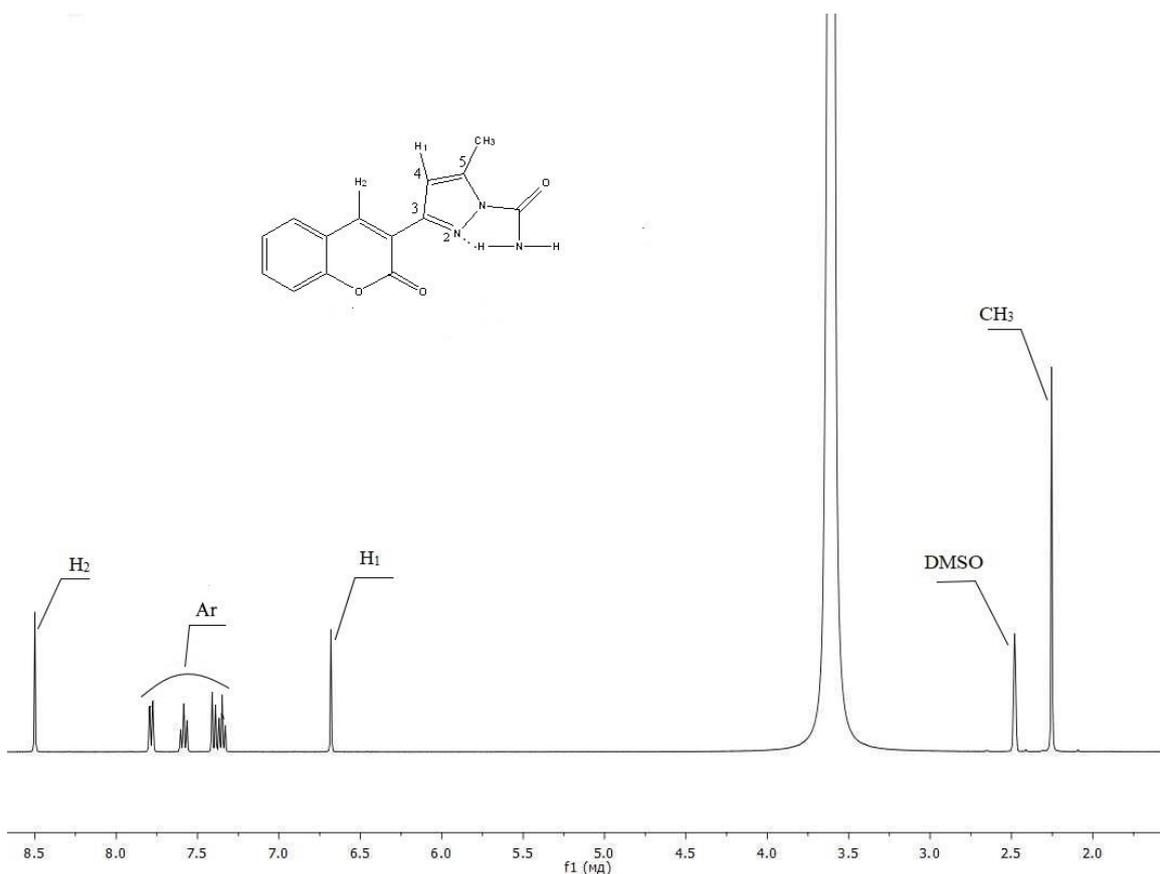


Рисунок 1.1. ЯМР ¹H 5-метил-3-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (7a) (DMSO-d₆)

Строение полученного соединения согласуется с данными ЯМР ¹³C и корреляционной HSQC и HMBC спектроскопией. О формировании пиразольного цикла свидетельствуют сигналы атомов углерода в ЯМР ¹³C спектре в третьем, четвертом и пятом положениях пиразольного кольца при 143 м.д., 105 м.д. и 141 м.д. соответственно, характерным также является сигнал атома углерода (C=O) карбамидной группы при 168 м.д. (рис. 1.2.).

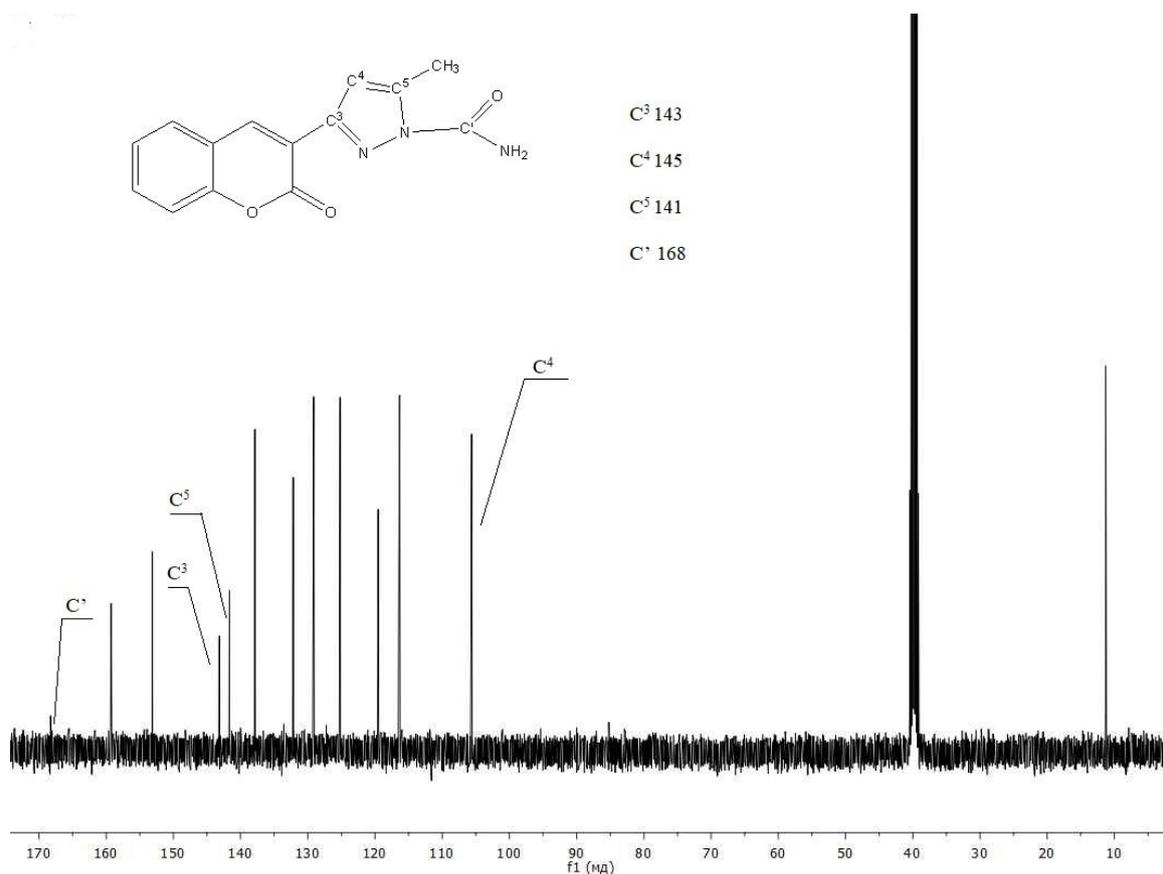


Рисунок 1.2. ЯМР ¹³С 5-метил-3-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамида (7a) (DMSO-d₆)

В HSQC спектре обнаружены характеристичные кросс-пики винильных протонов пиразольного и хроменонового колец 6,70/105 м.д. и 8,51/137 м.д. соответственно. Протоны метильной группы дают сигнал при 2,26/11,07 м.д.. Следует отметить корреляционный сигнал винильного протона хроменонового фрагмента и sp²-гибридизованного атома углерода в 3-м положении пиразольного кольца в HMBC спектре при 6,70/143 м.д. (рис. 1.3)

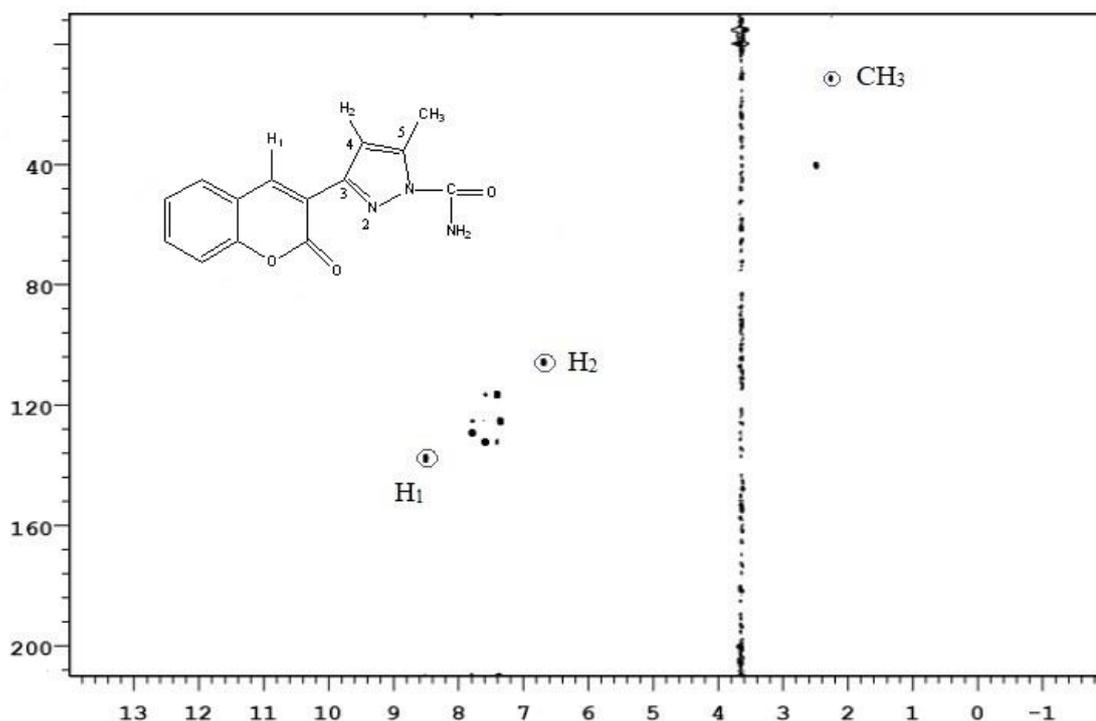


Рисунок 1.3 HSQC 5-метил-3-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (7a) (DMSO-d₆)

Пространственное расположение колец и заместителей рассмотрено с привлечением NOESY1D спектроскопией. В спектре наблюдается взаимодействие между винильным протоном хроменового кольца и винильным протоном пиразольного кольца, что доказывает цисоидное строение полученного соединения (рис. 1.4).

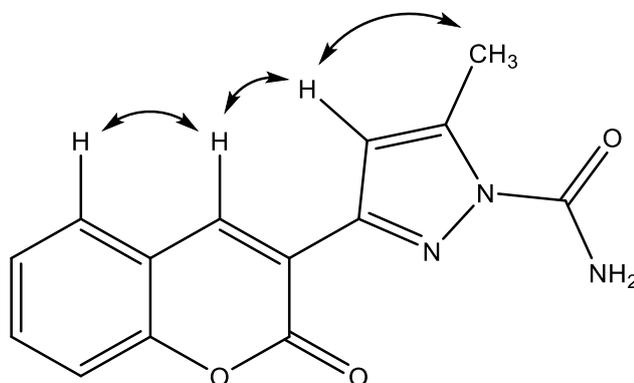


Рисунок 1.4 NOESY1D 5-метил-3-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (7a) (DMSO-d₆)

В ЯМР ^1H спектре соединения (7b) сигнал винильного протона 2H-хромен-2-онового кольца проявляется при 8,45 м.д. Протонам метильной группы соответствует синглет при 2,25 м.д., мультиплет ароматических протонов проявляется в области 7,35 – 8,04 м.д. Сигналу винильного протона пиразольного кольца соответствует синглет при 6,66 м.д.. Отсутствие сигналов амидной группы вероятно, происходит объясняется выше приведенными факторами (рис. 1.5).

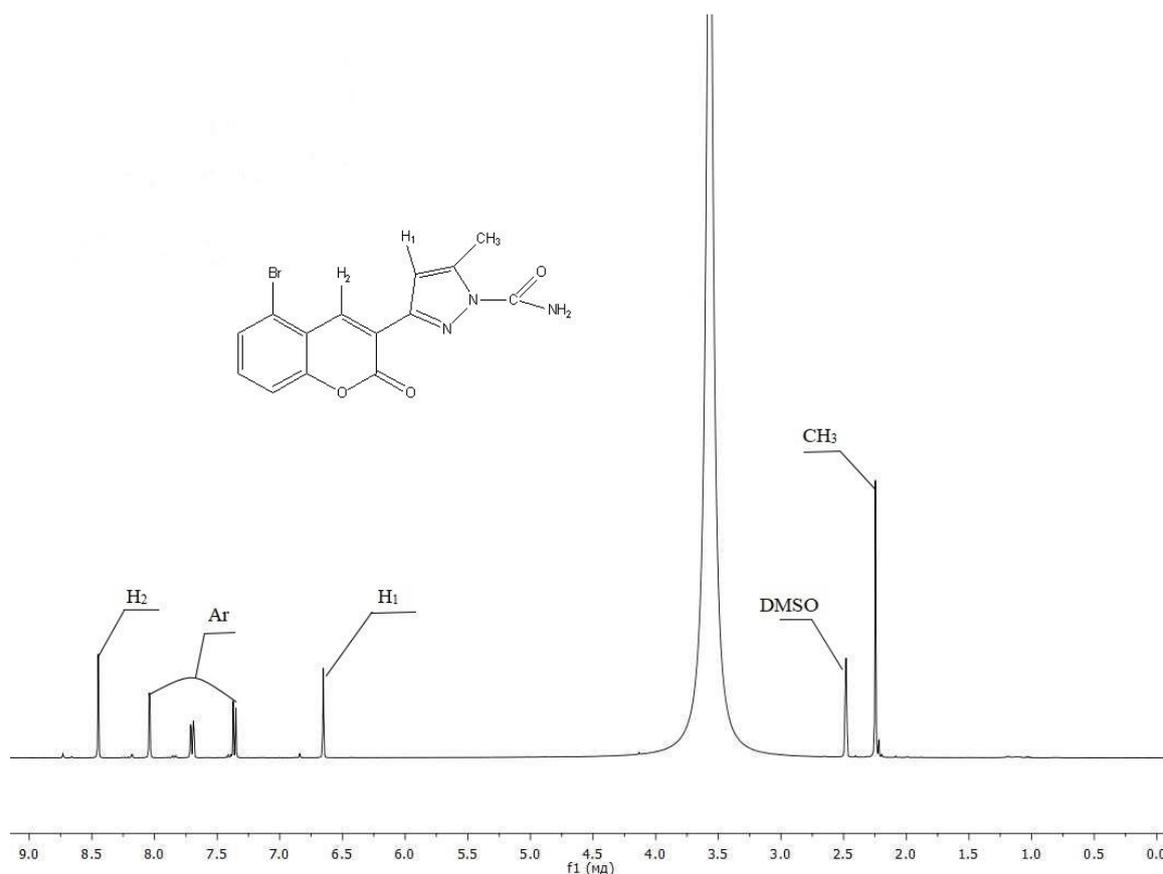


Рисунок 1.5 ЯМР ^1H 3-(5-бром-3-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамида (7b) (DMSO- d_6)

Аналогично в ЯМР ^1H спектре продукта (7c) присутствует синглет винильного протона 2H-хромен-2-онового кольца, который проявляется в виде синглета при 8,49 м.д.. Отмечен сигнал, соответствующий протонам метильной группы при 2,28 м.д., сигналам протонов ароматического кольца соответствует область при 6,77 – 7,61 м.д.. Винильный протон пиразольного кольца проявляется в виде синглета при 6,74 м.д.. (рис. 1.6).

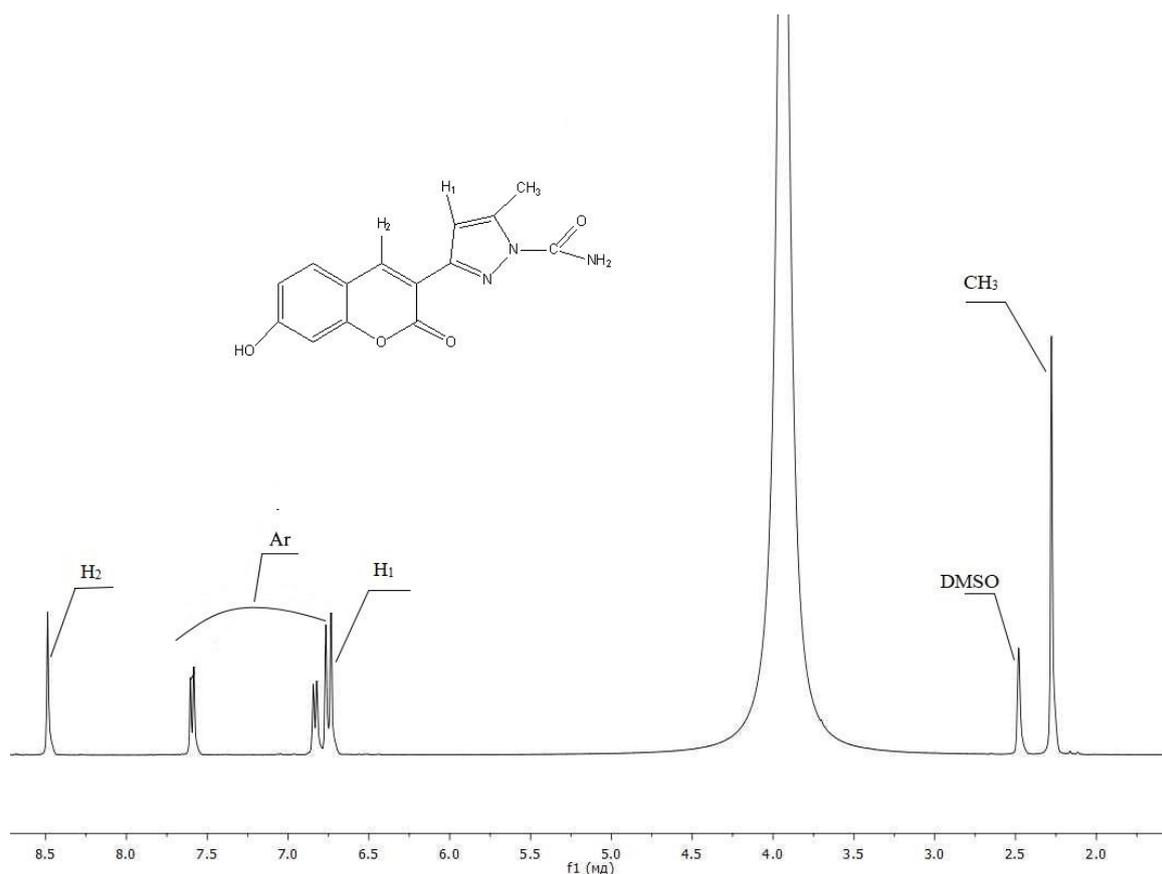
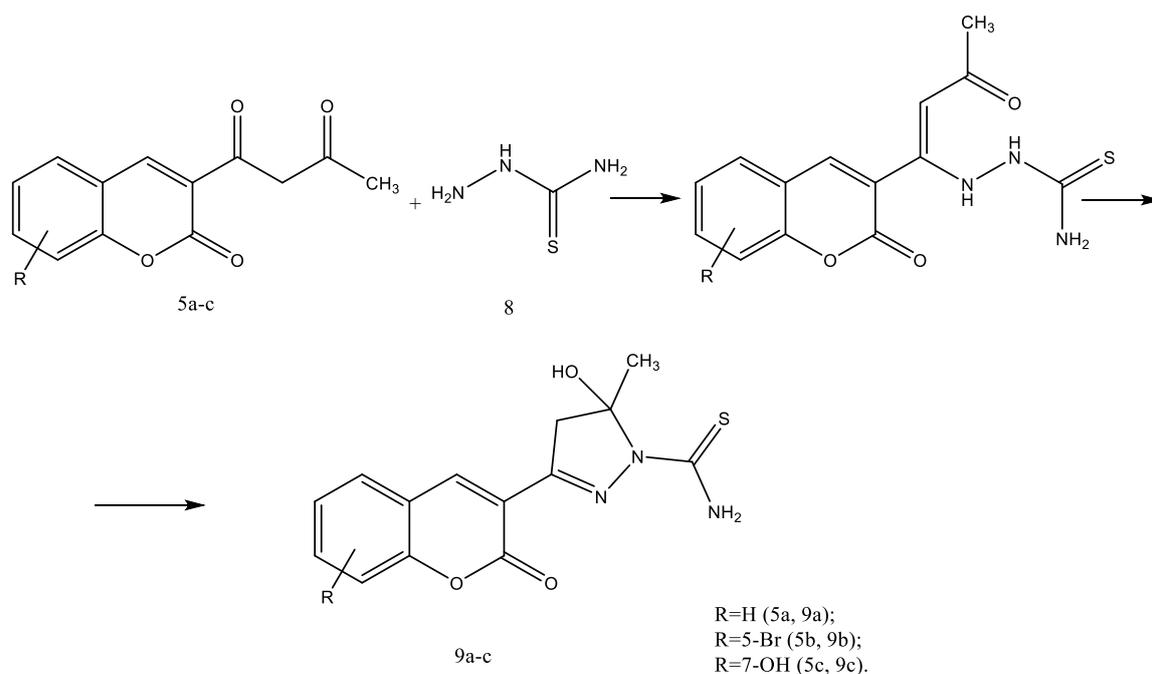


Рисунок 1.6 ЯМР ^1H 3-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карботиоамида (7c) (DMSO-d_6)

1.2 Взаимодействие замещенных 3-ацетил-2H-хромен-2-онов с тиосемикарбазидом

Проведено взаимодействие замещенных 3-ацетоацетил-2H-хромен-2-онов с тиосемикарбазидом. Оно протекает аналогично взаимодействию 1-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)бутан-1,3-диона (5a) с семикарбазидом, за исключением последней стадии, когда не происходит отщепления молекулы воды, приводя к образованию дигидропиразольного цикла 5-гидрокси-5-метил-3-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамида (9a). По тому же пути реакция протекает и для замещенных 1-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)бутан-1,3-диононов (5b, 5c). Вероятную схему превращения можно представить следующим образом:



Выделение продуктов реакции (9a-c) подтверждено данными ЯМР ^1H спектроскопии. 5-Гидрокси-5-метил-3-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамиду (9a) в спектре ЯМР ^1H соответствуют сигналы протонов амидной группы, который отмечен при 7,47 м.д., синглет протонов метильной группы находится при 2,02 м.д.. Двум протонам пиразольного кольца в положении С-4 ввиду их неэквивалентности соответствуют два дублета при 2,98 м.д. (д. $J=16$ Гц 1H) и 3,28 м.д.(д. $J=16$ Гц 1H); сигнал винильного протона 2H-хромен-2-онового кольца характеризуется синглетом при 8,13 м.д.. Мультиплет ароматических протонов проявляется в области 7,35-7,76 м.д.. Также, вследствие отсутствия стадии дегидратации в спектре наблюдается сигнал гидроксильной группы при 6,93 м.д.(рис. 2.1).

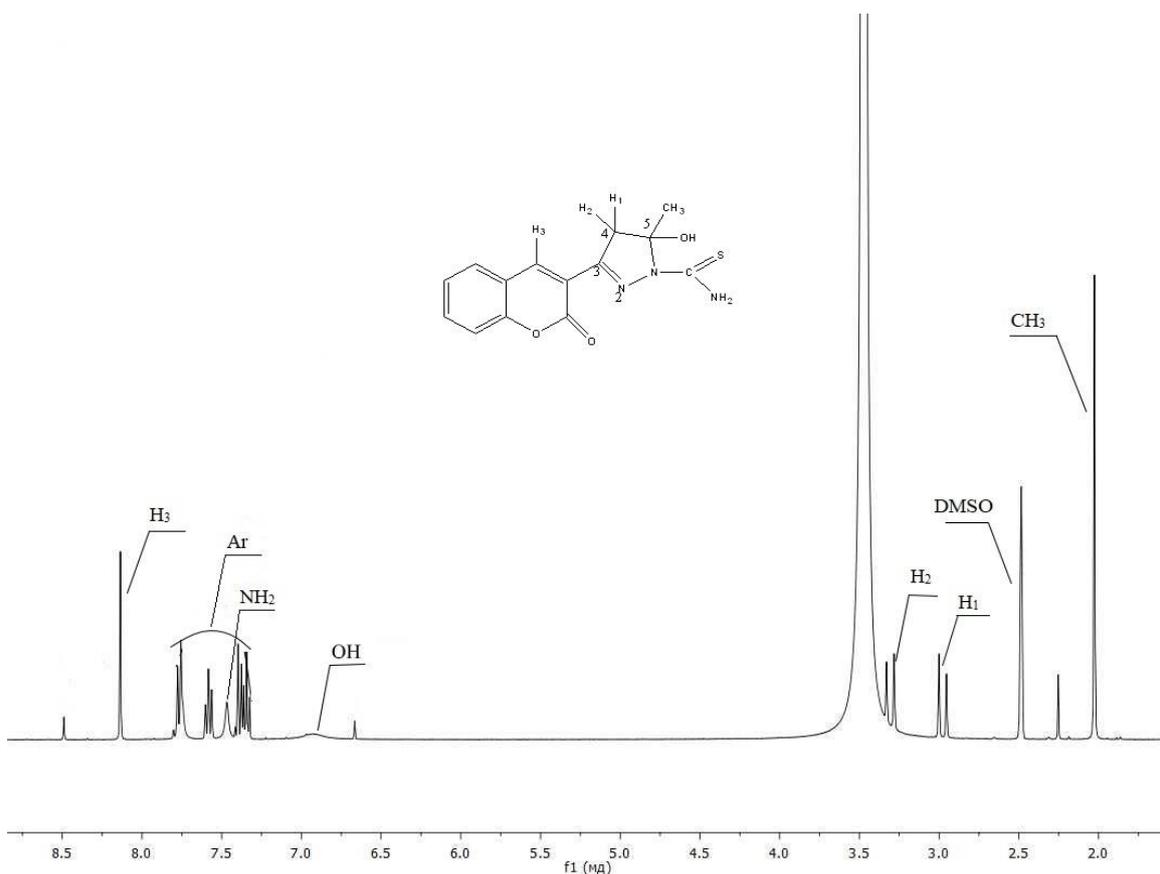


Рисунок 2.1 ЯМР¹Н 5-гидрокси-5-метил-3-(2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пирозол-1-карботиоамида (9a) (DMSO-d₆)

Формирование дигидропиразольного цикла в структуре продукта (9a) подтверждается сигналами атомов углерода в ЯМР ¹³С спектре. Углероды в третьем, четвертом и пятом положении дигидропиразольного кольца имеют сигналы при 155 м.д., 52 м.д. и 91 м.д. соответственно. Так же присоединение тиосемикарбазида к молекуле 3-ацетоацетилхроменона подтверждается наличием сигнала атома углерода в тиокарбамидной группе при 174,5 м.д. (рис. 2.2).

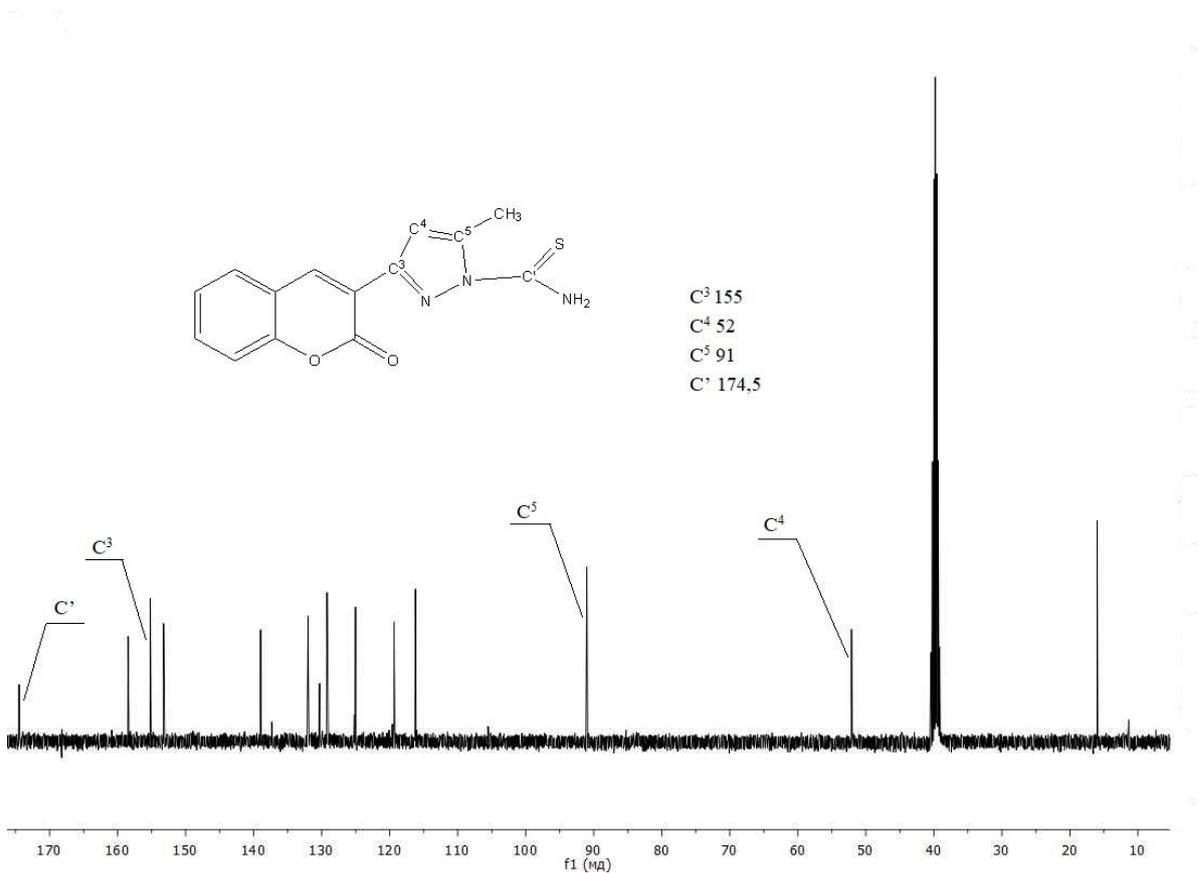


Рисунок 2.2 ЯМР ¹³С 5-гидрокси-5-метил-3-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамида (9a) (DMSO-d₆)

В HSQC спектре соединения (9a) наблюдаются кросс-пики магнитно неэквивалентных протонов дигидропиразольного кольца при 3,28/52 м.д. и 2,98/52 м.д.. Винильный протон характеризуется сигналом при 8,13/139 м.д., пик метильной группы пиразольного цикла расположен при 2,02/15,99 м.д. (рис. 2.3).

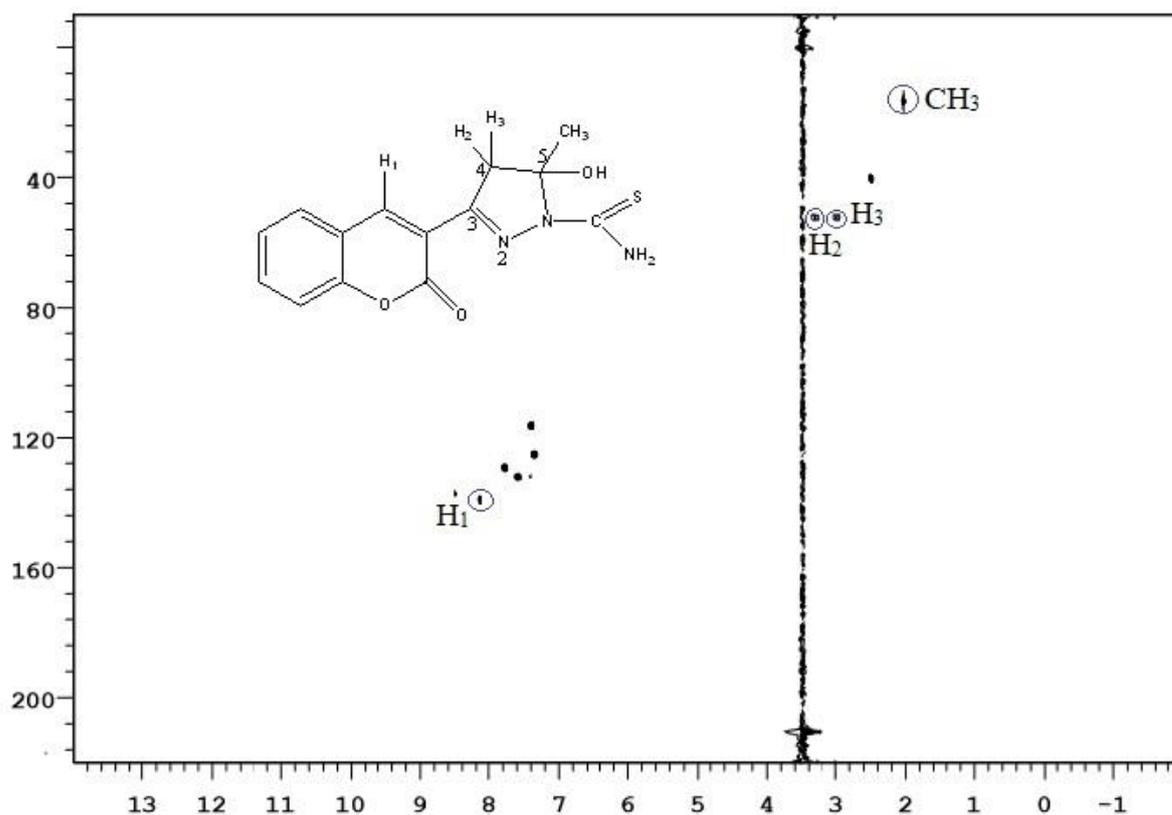


Рисунок 2.3 HSQC 5-гидрокси-5-метил-3-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамида (9a) (DMSO-d₆)

В НМВС спектре отмечается корреляция винильного протона и метиленового звена при С4 дигидропиразольного фрагмента при 8,13/52,02 м.д., а также корреляция этого же протона с атомом углерода в пятом положении в виде кросс-пика 8,13/91 м.д.. Метильная группа взаимодействует также с метиленовым звеном при 15,99/52,02 м.д. и с атомом углерода в третьем положении пиразольного кольца при 15,99/155 м.д.. В спектре НМВС обнаружены сигналы, отвечающие за корреляцию неэквивалентных протонов метиленового звена с двоевязанным атомом углерода в 3-м положении дигидропиранового кольца при 3,28/155 м.д. и 2,98/155 м.д.. Один из неэквивалентных протонов коррелирует с углеродом в 3-м положении хроменонового фрагмента при 3,28/130 м.д., а второй взаимодействует с углеродом в пятом положении пиразольного кольца при 2,98/91 м.д. (рис. 2.4).

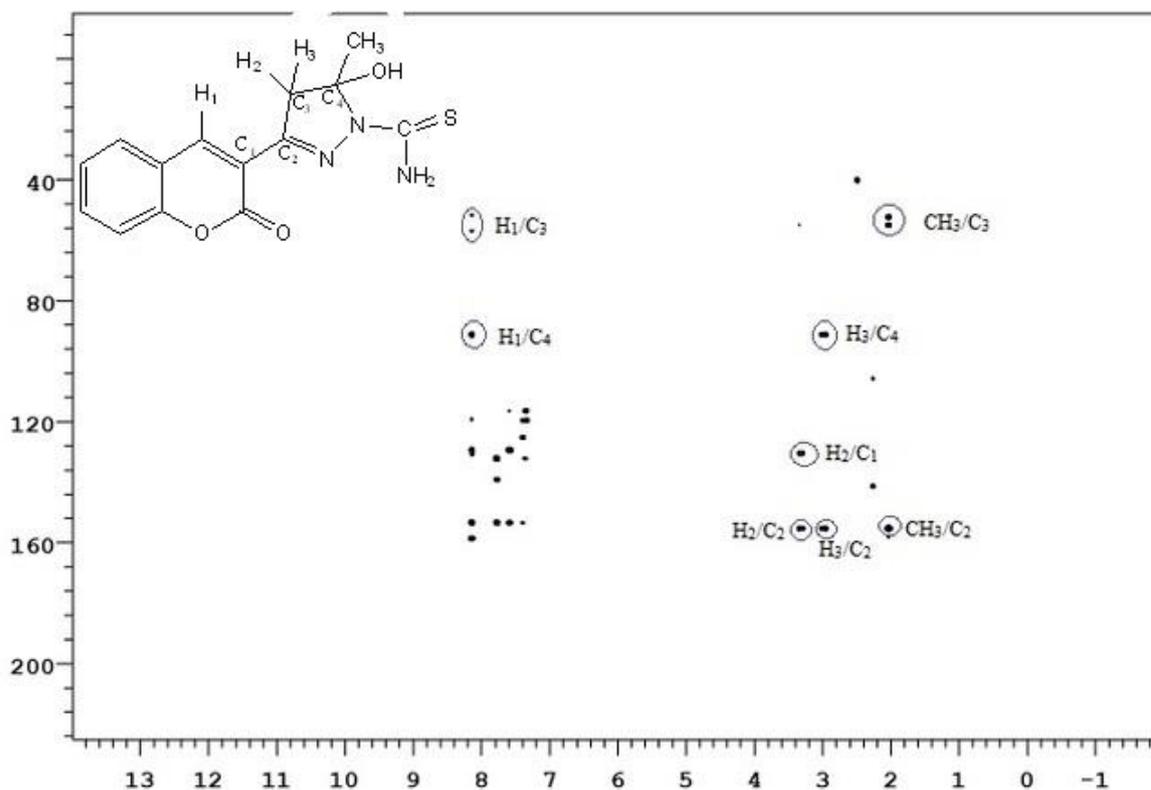


Рисунок 2.4 HMBC 5-гидрокси-5-метил-3-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамида (9a) (DMSO-d₆)

Пространственное расположение хроменонового и дигидропиразольных колец доказано NOESY1D спектроскопией. Обнаружена корреляция винильного протона хроменонового кольца с протонами метиленового звена пиразола, а также с метильной группой дигидропиразольного кольца, что говорит о сближенности данных групп в пространстве и о цисоидном строении полученного соединения (рис. 2.5).

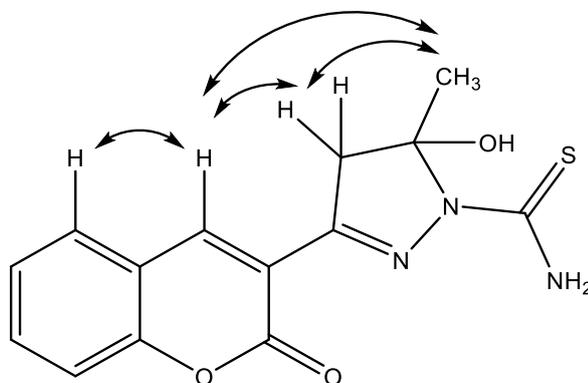


Рисунок 2.5 NOESY1D 5-гидрокси-5-метил-3-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамида (9a) (DMSO-d₆)

В ЯМР ^1H спектре 3-(5-бром-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-5-гидрокси-5-метил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамида (9b) зафиксированы сигналы протонов амидной группы при 7,47 м.д., синглет протонов метильной группы при 2,02 м.д.. Сигналами двух протонов дигидропиразольного кольца соответствуют дублеты 2,93 м.д. и 3,28 м.д.; сигнал винильного протона 2H-хромен-2-онового кольца определен синглетом при 8,1 м.д.. Мультиплет ароматических протонов проявляется в области 7,36-7,76 м.д.. Сигнал гидроксильной группы проявляется в области 6,98 м.д. (рис. 2.6).

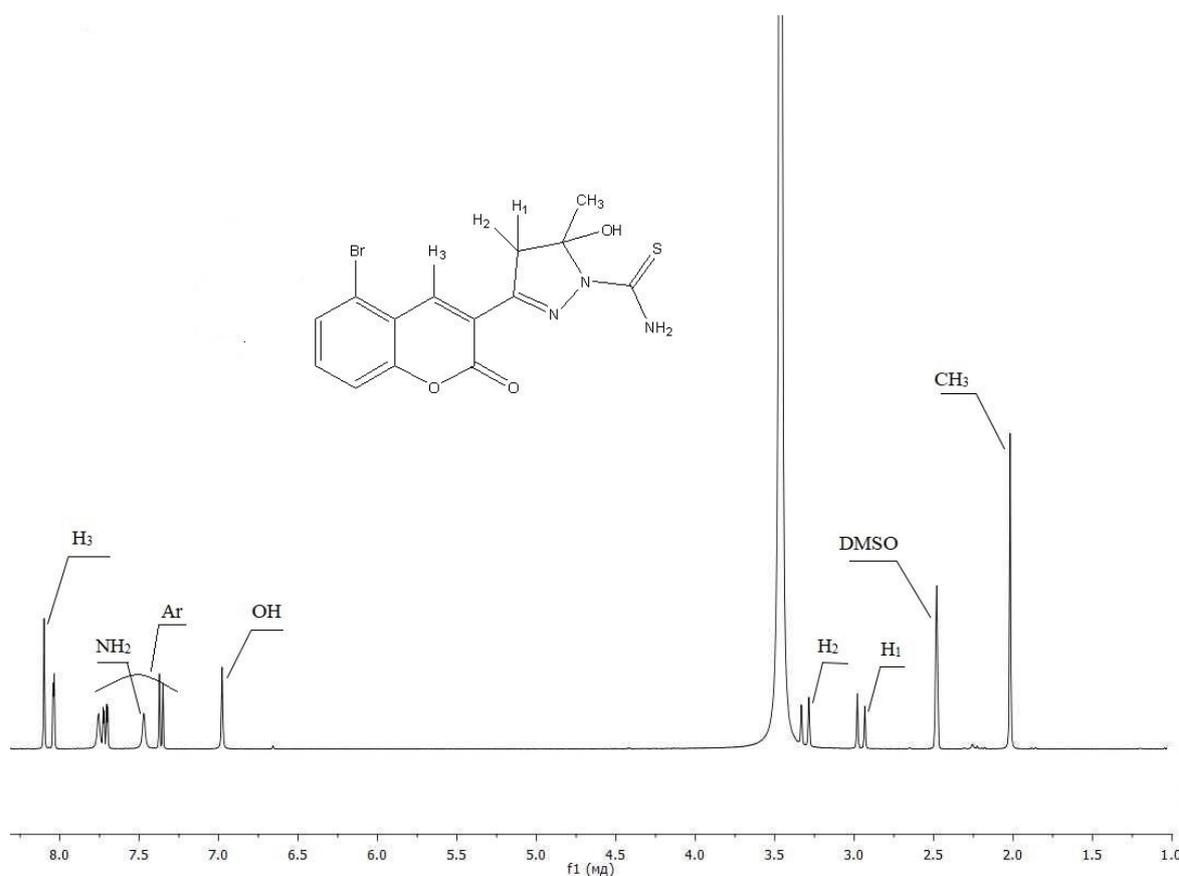


Рисунок 2.6 ЯМР ^1H 3-(5-бром-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-5-гидрокси-5-метил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамида (9b)

Строение соединения (9c) также подтверждено данными ЯМР ^1H спектроскопии: в области 7,47 м.д. наблюдается сигнал протонов амидной группы, сигналу метильной группы соответствует сигнал – 2,06 м.д., сигналы двух метиленовых протонов дигидропиразольного кольца определяются при 3,05 и 3,39 м.д. Протону 2H-хромен-2-онового кольца соответствует 8,13 м.д..

Мультиплет ароматических протонов проявляется в области 6,76-7,74 м.д..
Сигнал гидроксильной группы проявляется в области 7,43 м.д..

Выводы

1. Изучены реакции замещенных 1-(2-оксо-2Н-хромен-3-ил)бутан-1,3-дионов с (тио)семикарбазидами и показана возможность получения гибридных систем, сочетающих в структуре 2Н-хромен-2-оновый и функционализированный (тио)амидной группами, пиразольный фармакофорные фрагменты.
2. Достоверность полученных экспериментальных результатов подтверждена использованием ЯМР ^1H , ^{13}C , корреляционной HSQC, HMBC спектроскопии.