

МИНОБРНАУКИ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биоорганической химии

**Синтез и реакции гибридных полиоксосоединений**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Бойченко Елены Андреевны

Научный руководитель  
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Зав. кафедрой  
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2019

## Введение

В настоящее время перед химиками синтетиками остро стоит вопрос поиска и синтеза новых химических соединений, обладающих полезными свойствами. Из анализа современной литературы становится ясно, что особый интерес привлекает получение молекул гибридов – структур, сочетающих в себе свойства представителей различных рядов органических соединений.

Большой интерес привлекает химия 2Н-хромен-2-она и продуктов его замещения. Хроменоновое ядро встречается во многих природных соединениях, что в свою очередь обусловлено широким спектром биологической активности проявляемым замещенными хроменонами. На данный момент для кумарина известны антибактериальные, противовирусные, противоопухолевые, бактерицидные, фунгицидные и противовоспалительные свойств. Кроме того, особое внимание заслуживают производные 2Н-хроменона обладающие анти-ВИЧ-активностью. Некоторые лекарственные препараты, такие как дикумарол и варфарин, имеют хорошие антикоагулянтные свойства и по структуре своей являются 1,5-дикетонами, в связи с этим перспективным направлением исследований представляется модификация 2Н-хромен-2-она, ввиду его высокой реакционной способности в положении С-3 и получения ряда ранее не описанных дикетонов и изучение их свойств.

Задачи исследования:

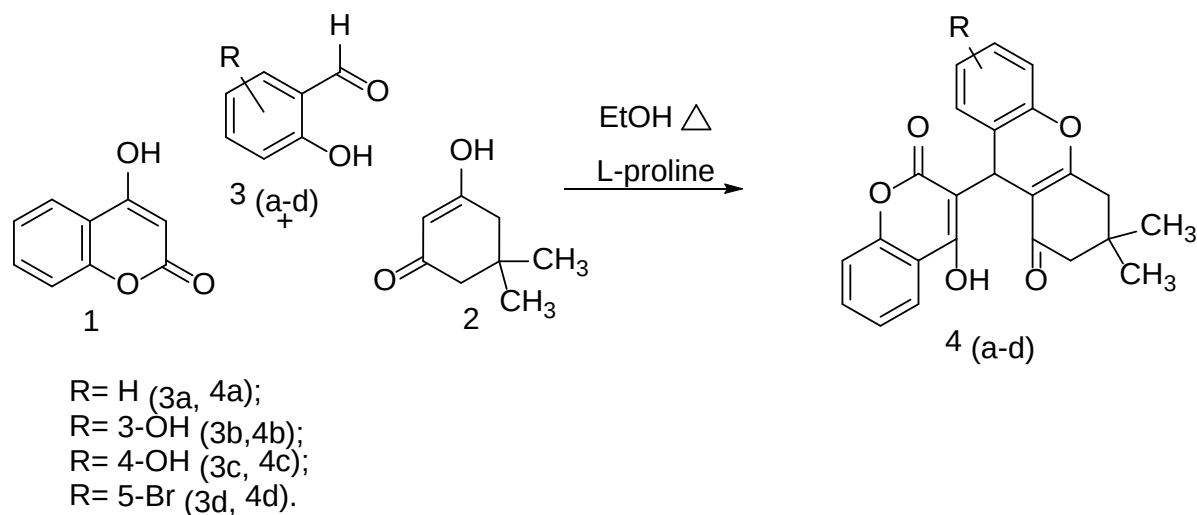
- 1) Синтез 1,5-дикетонов включающих в себя 2Н-хромен-2-оновый фрагмент.
- 2) Изучение их реакционной способности.
- 3) Установление структуры соединений методами, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , корреляционной HSQC, HMBC спектроскопии.

## Основное содержание работы

Постоянная популярность среди исследований 1,5-дикетонов как субстратов нуклеофильных превращений обусловлена набором их уникальных свойств. Особый интерес представляют несимметричные 1,5-дикетоны, так как эти соединения являются гибридными, следовательно, включают в себя фармакофорные фрагменты обширного списка комбинаций биологически активных соединений. С синтетической точки зрения такие соединения тоже являются интересными, благодаря наличию большого количества возможных реакционных центров.

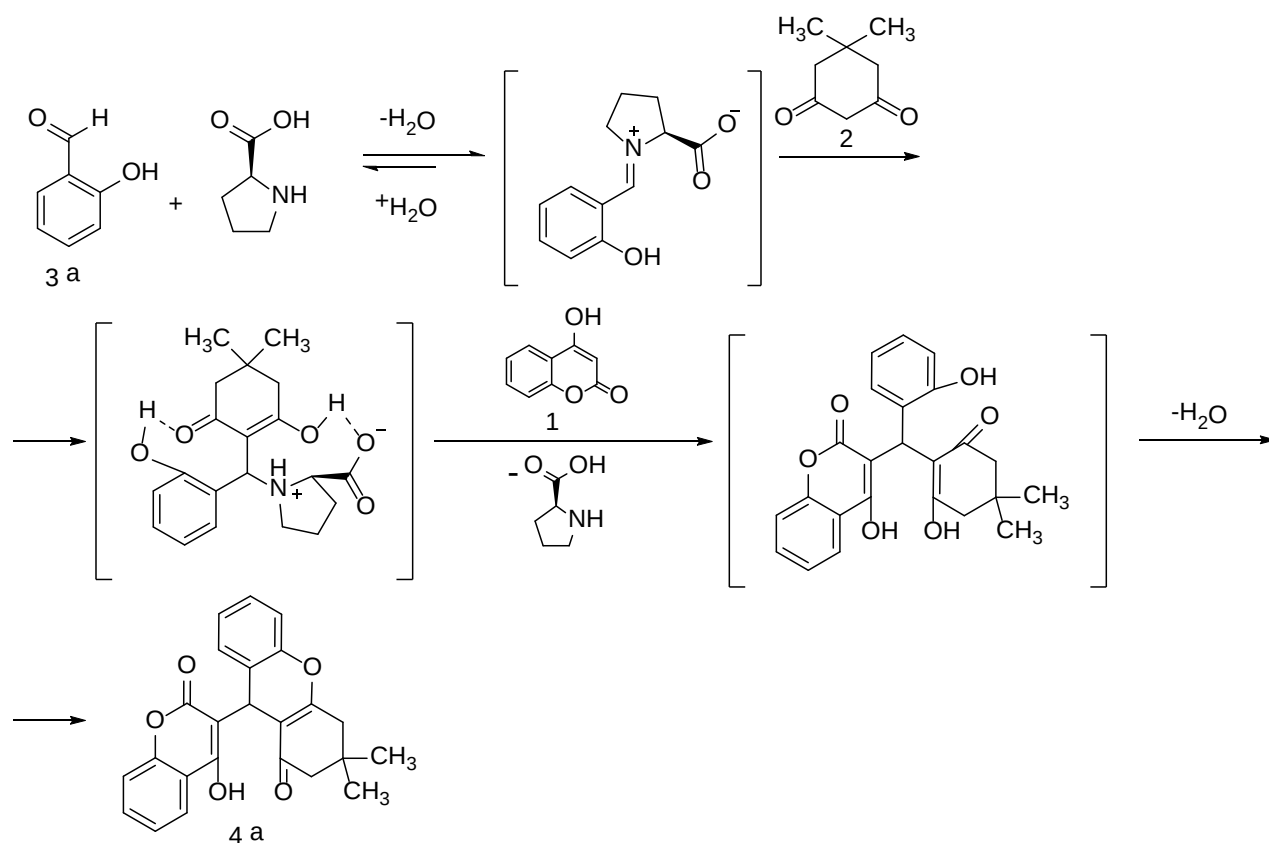
### Синтез замещенных 9-(4-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-ксантен-1-онов

Исходные полиоксосоединения получены в мягких условиях путём *one pot* взаимодействия димедона (2), 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она (1) и салицилового альдегида (3a) или его замещенных аналогов (3 b-d) в среде этилового спирта с добавлением L-пролина в качестве катализатора.



Вероятная схема превращения включает в себя взаимодействие пролина с салициловым альдегидом (3 a), в результате которого получается иминиевая соль. Далее происходит нуклеофильная атака иминиевой солью димедона (2) с образованием сложнопостроенного промежуточного соединения. Такая структура возможного интермедиата представляется наиболее вероятной, так

как в данной молекуле есть возможность для реализации двух водородных связей: между карбонилем димедонильного фрагмента и гидроксильной функцией остатка салицилового альдегида, а также между енольным гидроксидом димедона и карбоксильной группой пролина. Последующая нуклеофильная атака 4-гидрокси-2Н-хромен-2-оном (1) вышеописанного комплекса приводит к отщеплению катализатора и образованию полиоксосоединения несимметричного строения. Конечным этапом является внутримолекулярная дегидратация, которая приводит к формированию тетрагидроксантиенового участка молекулы конечного 9-(4-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-ксантен-1-она (4 а).



В сильнополюльной области ЯМР  $^1\text{H}$  спектра наблюдаются два синглета при 1.06 и 1.16 м.д., характерные для диастереотопных метильных групп димедонильного фрагмента молекулы, два метиленовых звена молекулы проявляются в виде двух дублет дублетов при 2.37 и 2.58 м.д.. Метиновый протон даёт сигнал при 5.08 м.д. В интервале 7.01-8.03 м.д. находятся сигналы 8 протонов ароматических циклов молекулы. В слабом поле при 11.07 м.д.

расположен уширенный сигнал протона енольной гидроксильной группы хроменового фрагмента. (рис. 1)

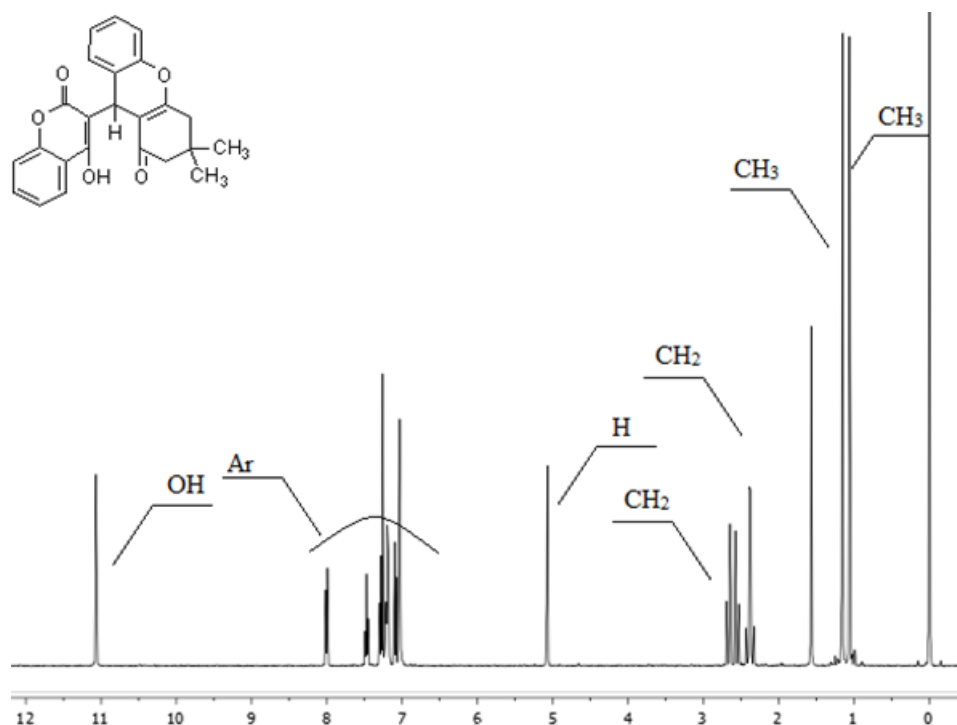
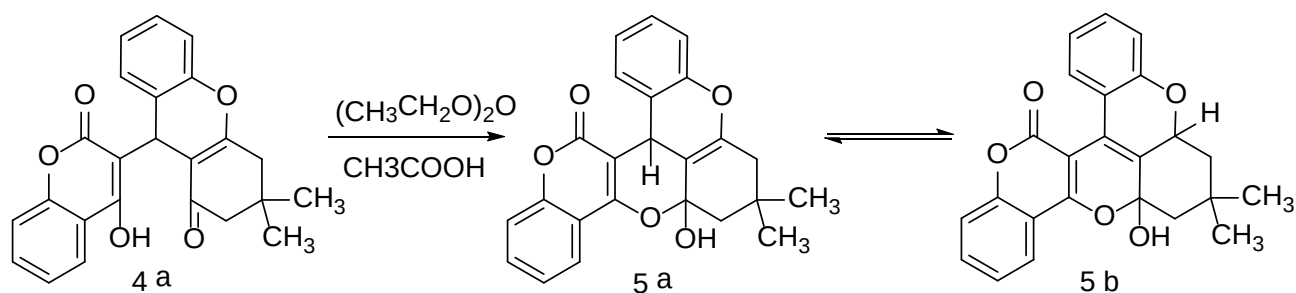


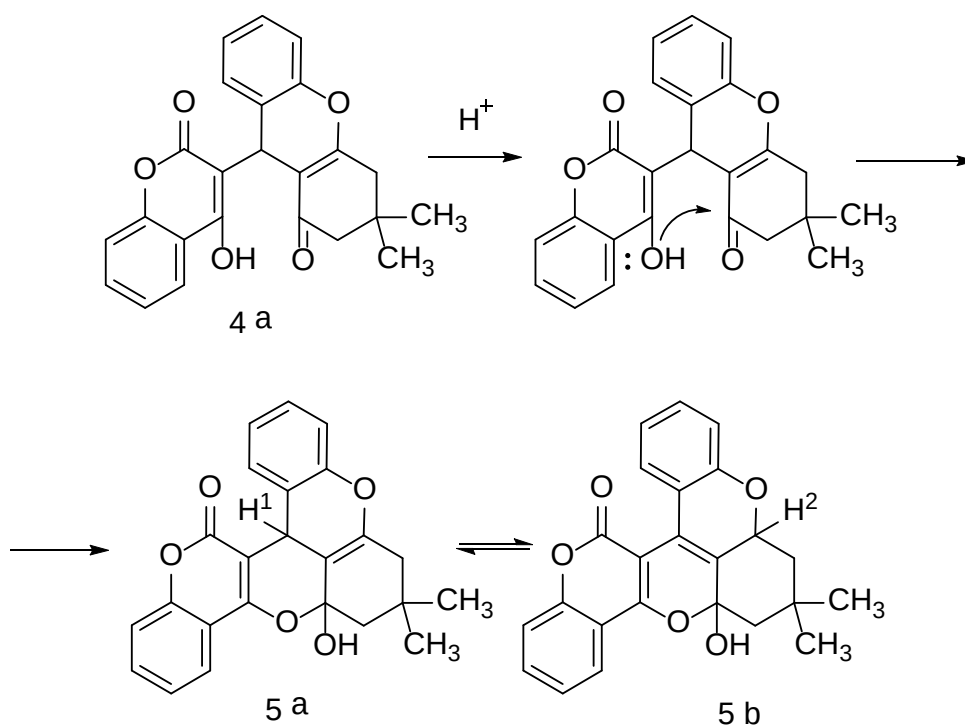
Рисунок 1 ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 9-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-ксантен-1-она (4 а) ( $\text{CDCl}_3$ )

Анализ литературных данных показал, что 1,5-дикетоны в кислой среде склонны к внутримолекулярной О-гетероциклизации с образованием полукеталей, дигидропиранов или солей пирилия.

Впервые проведено взаимодействие 9-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-ксантен-1-она (4 а) с пропионовым ангидридом в среде уксусной кислоты.



В результате кипячения 9-(4-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-ксантен-1-она (4 а) в течение 48 часов в присутствии ледяной уксусной кислоты выделена смесь исходного соединения и ранее неизвестной гетероциклической системы – 5а-гидрокси-7,7-диметил-5а,6,8,13b-тетрагидро-7Н,14Н-хромено[3',4':5,6]пирано[2,3,4-kl]ксантен-14-она (5) в виде двух изомеров (4Н, 2Н), образование которых, по-видимому, происходит вследствие нуклеофильной атаки гидроксильной группой хроменона углерода карбонильной функцией димедонильного фрагмента молекулы. Наличие примеси исходного соединения, вероятно, объясняется присутствием в реакционной среде уксусной кислоты, которая взаимодействуя с полукеталем (5) приводит к раскрытию вновь образованного цикла, в результате чего устанавливается динамическое равновесие в реакционной среде.



В ЯМР<sup>1</sup>H спектре полученного полукеталя, по сравнению со спектром исходного соединения, наблюдаются: новый сигнал в виде уширенного синглета при 2.21 м.д., относящийся к полукетальному гидроксилу, синглетный сигнал метинового протона формы 5 а (H<sup>1</sup>) находится при 5.18

м.д.; сигнал третичного протона формы 5 b ( $H^2$ ) расположен при 5.38 м.д. в виде неразрешившегося мультиплета. В интервале 7.04-8.02 м.д. присутствуют характерные сигналы ароматических протонов. При 2.34 м.д. и 2.58 м.д находятся сигналы двух метиленовых звеньев, два синглета при 1,10 и 1,12 м.д. отвечают метильным группам (рис 2).

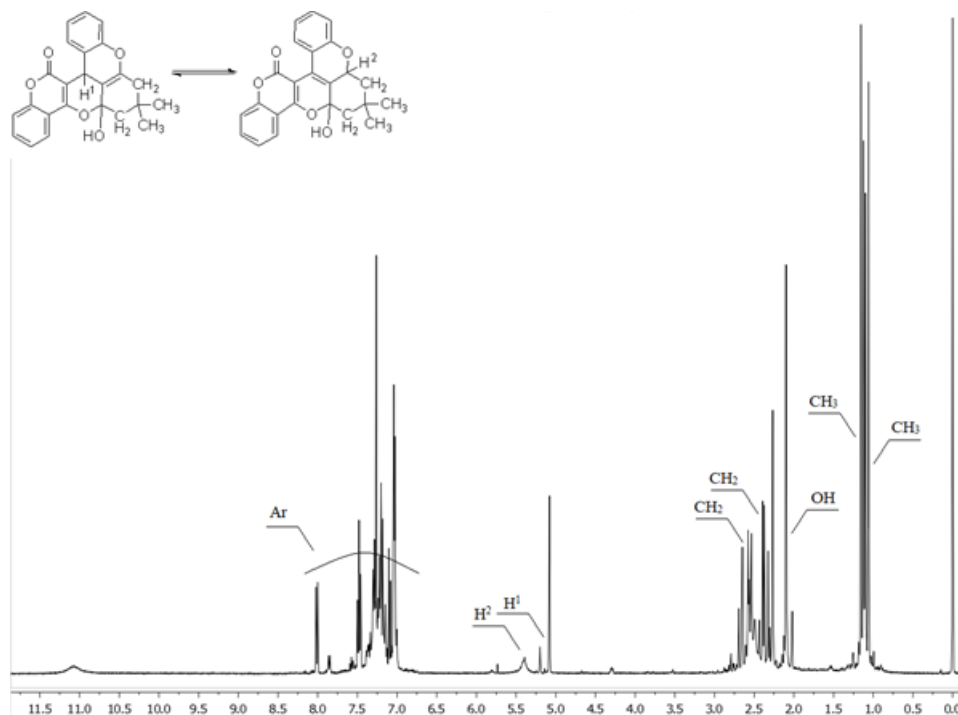
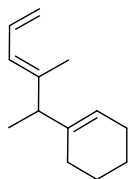
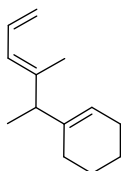


Рисунок 2 ЯМР  $^1H$  спектр 5a-гидрокси-7,7-диметил-5a,6,8,13b-тетрагидро-7H,14H-хромено[3',4':5,6]пирано[2,3,4-kl]ксантен-14-она (5a, 5b) ( $CDCl_3$ )

Нами была предпринята попытка N-гетероциклизации исходного 9-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-ксантен-1-она (4 а) путем взаимодействия с ацетатом аммония в среде уксусной кислоты.



Выявлено, что в данных условиях N-гетероциклизация не осуществляется, вместо этого происходит раскрытие лактонного кольца хроменонового фрагмента с последующим ацилированием фенольного гидроксила. Результатом является получение 3-(2-ацетоксифенил)-2-(3,3-диметил-1-оксо-2,3,4,9-тетрагидро-1H-ксантен-9-ил)-3-гидроксиакриловой кислоты (6).



Методом ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопии установлено существование продукта 6 в виде таутомеров. Так, в слабopольной области отмечается сигнал протона карбоксильной группы при 12.26 м.д. Синглет при 9.22 м.д отвечает за протон енольной гидроксильной группы 4-гидрокси-2H-хромен-2-онового фрагмента молекулы. В области 6.49-8.14 м.д. расположены сигналы ароматических



протонов молекулы. Два дублета 5.44 м.д. и 5.04 м.д. принадлежат двум третичным протонам таутомера 47b ( $H^2$ ,  $H^3$ ), метиновый протон таутомера ба ( $H^1$ ) проявляется в виде синглета при 5.3 м.д. Сильнопольная область спектра содержит в себе сигналы протонов неэквивалентных метиленовых звеньев при 2.25 и 2.37 м.д.. Синглет при 2.03 м.д. с интегральной интенсивностью в три протона характерен для метильной группы ацетильного фрагмента. Два сигнала в виде синглета при 1.00 и 1.09 м.д. принадлежат протонам метильных групп димедонильного фрагмента (рис. 3).

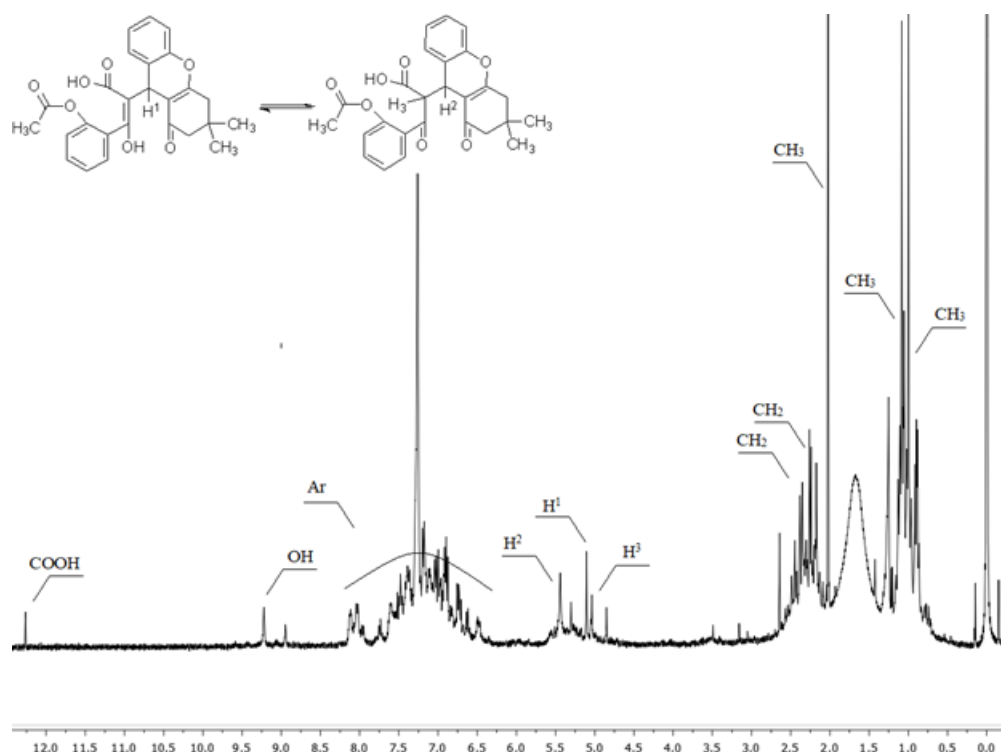
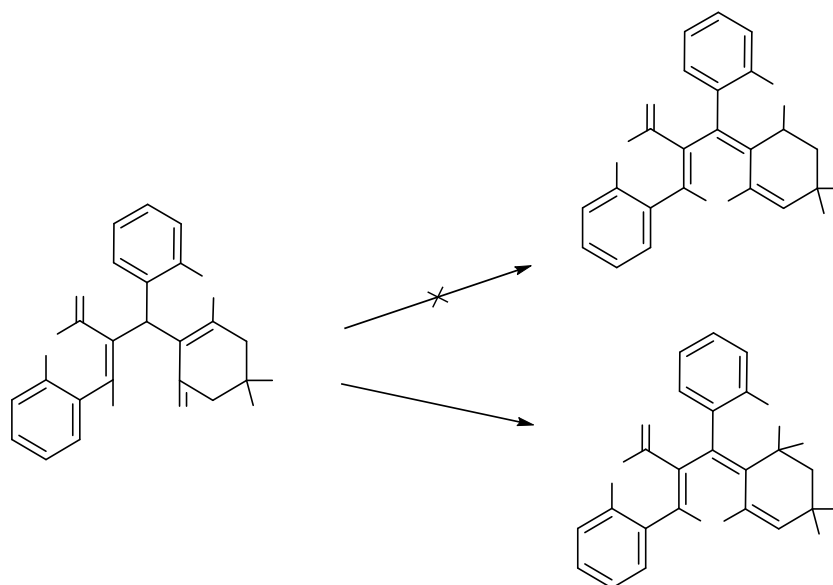


Рисунок 3 ЯМР  $^1H$  спектр 3-(2-ацетоксифенил)-2-(3,3-диметил-1-оксо-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-ксантен-9-ил)-3-гидроксиакриловой кислоты (6 а-в) ( $CDCl_3$ )

С целью изучения реакции тионирования исходного оксосоединения (4 а), была предпринята попытка проведения взаимодействия 9-(4-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-ксантен-1-она (4 а) с сероводородом, который получается *in situ* в ходе реакции между соляной кислотой и сульфидом цинка, присутствующим в растворе.



После 36 часов кипячения удалось выделить продукт, в составе которого, исходя из данных элементного анализа, отсутствовала сера. Исследование выделенного вещества методом ЯМР спектроскопии позволило предположить получение полициклического продукта О-гетероциклизации - 7,7-диметил-8,8а-дигидро-7Н,14Н-хромено[3',4':5,6]пирано[2,3,4-kl]ксантен-14-она (7). Именно такую структуру подтверждают сигналы в ЯМР<sup>1</sup>Н спектре. Мультиплеты ароматических протонов присутствуют в области 6.84-7.89 м.д.. Синглет при 5.8 м.д. принадлежит винильному протону димедонильной части молекулы. Мультиплет при 4.88-5.17 характерен для третичного протона, расположенного вблизи метиленового звена димедона. Метиленовое звено проявляется в виде мультиплета при 2.20-2.25 м.д. Два синглета при 1.07 и 1.15 м.д. принадлежат двум метильным группам (рис. 4).

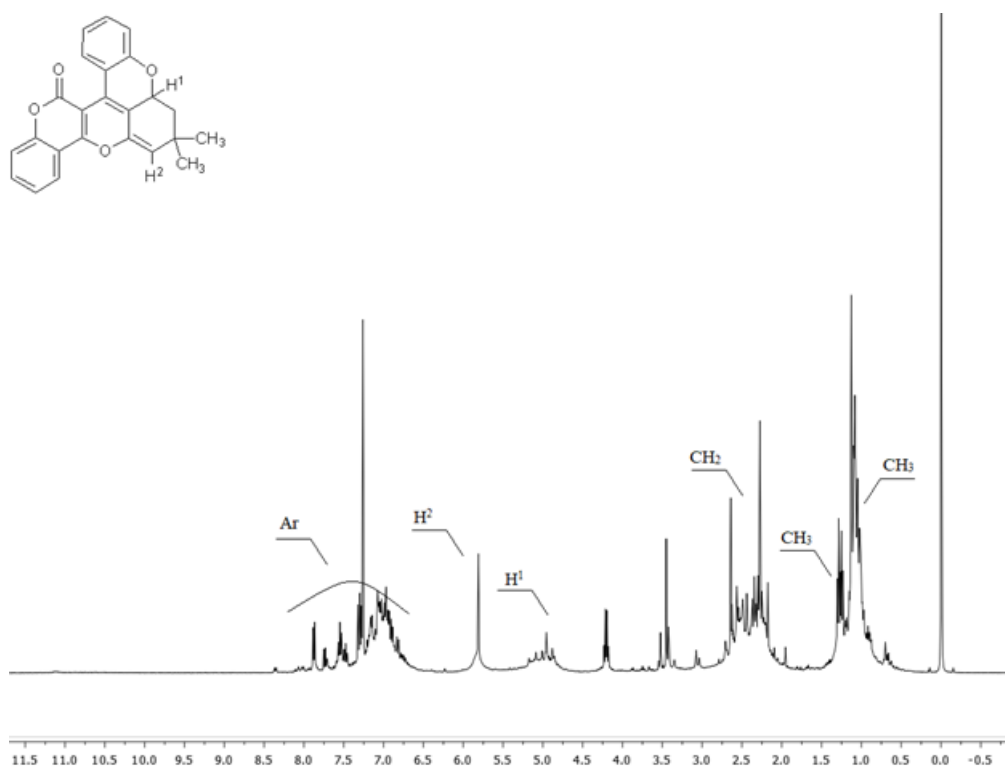


Рисунок 4 ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 7,7-диметил-8,8а-дигидро-7Н,14Н-хромено[3',4':5,6]пирано[2,3,4-kl]ксантен-14-она (7) ( $\text{CDCl}_3$ )

## Выводы

1. Получен ряд ранее неизвестных полиоксосоединений (45 a-d), включающих гидроксантиеновый и 4-гидроксихроменоновый фрагменты, трехкомпонентной конденсацией замещенного салицилового альдегида (4 a-d), димедона (2) и 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она (1) в этиловом спирте.
2. Установлена возможность внутримолекулярной гетероциклизации в присутствии пропионового ангидрида 9-(4-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-ксантен-1-она (4 а) в изомерную смесь 5а-гидрокси-7,7-диметил-5а,6,8,13b-тетрагидро-7Н,14Н-хромено[3',4':5,6]пирано[2,3,4-kl]ксантен-14-он (5), 2Н и 4Н формы.
3. Выявлена тенденция к раскрытию лактонного кольца в 9-(4-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-ксантен-1-оне (4 а) в присутствии ацетата аммония с образованием 3-(2-ацетоксифенил)-2-(3,3-диметил-1-оксо-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-ксантен-9-ил)-3-гидроксиакриловой кислоты (6) в енольной (6а) и кетонной (6в) форме.
4. Показано, что реакция в  $ZnS/HCl$  не имеет места вследствие гетероциклизации в устойчивую сопряженную систему 7,7-диметил-8,8а-дигидро-7Н,14Н-хромено[3',4':5,6]пирано[2,3,4-kl]ксантен-14-она (7).