

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

**3-Ацетоацетил-2Н-хромен-2-оны и родственные соединения в
реакциях с (тио)семикарбазидами**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Смирнова Дениса Алексеевича

Научный руководитель
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Зав. кафедрой
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2017
Введение

Актуальность работы. В современной органической химии наиболее разработанной областью является химия гетероциклических соединений и методы их синтеза. Особым интересом среди таких соединений отличаются хромен-2-оны (кумарины), широко распространенные в растительном мире.

В литературе можно найти подтверждение широкому спектру биологической активности кумаринов синтетического и природного происхождения. Данные соединения обладают структурным разнообразием, что позволяет использовать их для синтеза лекарственных препаратов, обладающих антикоагулянтными, антиоксидантными, противовирусными, противоопухолевыми свойствами. Одним из фрагментов, входящих в состав витамина Е является хроменон, также он входит в состав соединений, применяющихся в качестве флуоресцентных зондов и меток для биологических исследований. Благодаря своим свойствам хромен-2-оны вызывают большой интерес среди исследователей.

3-Замещенные-2Н-хромен-2-оны обладают высоким химическим потенциалом из-за наличия карбонильных групп различного характера (кетонной и лактонной). Благодаря данным особенностям строения хромен-2-оны являются ценными субстратами для синтеза О-, N- содержащих гетероциклических систем. Введение в молекулу, например, пиразольного фрагмента интересно с нескольких точек зрения: во-первых, возникает возможность легкой и направленной модификации данного цикла путем введения в него различных функциональных заместителей и, во-вторых, возможно наращивание гетероциклической цепочки. Кроме того, такие соединения должны обладать достаточно высокой гидрофильностью, что важно с практической точки зрения.

Цель работы. Целью работы явился синтез новых полигетеросистем, сочетающих в себе хроменоновый и пиразольный фрагменты.

Задачи исследования. При этом в задачи входило:

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

2. Поиск условий проведения конденсации ацетоацетилхроменонов с (тио)семикарбазидами.

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

Основное содержание работы

Нами обнаружено, 2.1 Синтез исходных 7(8)-гидрокси-3-ацетоацетил-2Н-хромен-2-онов

Синтез 7(8)-гидрокси-3-ацетоацетил-2Н-хромен-2-онов (3с, d) осуществлялся двумя путями. В первом случае была использована литературная методика [17], по которой 6-метил-4-гидрокси-2Н-пиран-2-он (2) и 2,4-дигидроксибензальдегид (1с) подвергались кипячению в среде этилового спирта в течение 12 часов, после чего был выделен 7-гидрокси-3-ацетоацетил-2Н-хромен-2-он (3с) с выходом 78%. При замене 2,4-дигидроксибензальдегида (1с) на 2,3-дигидроксибензальдегид (1d) время протекания реакции увеличилось до 48 часов. В результате выделен 8-гидрокси-3-ацетоацетил-2Н-хромен-2-он (3d) с выходом 44%. Низкий выход соединения (3d), вероятно, объясняется сближенностью двух гидроксильных групп в исходном альдегиде и формированием между ними устойчивой водородной связи.

С целью модификации методики и повышения выхода продуктов конденсации нами были осуществлены аналогичные превращения в реакторе Monovave 50. Превращение осуществлялось в герметичном режиме, данный прибор позволил повысить температуру реакционной смеси до 150 оС, а также увеличить давление до 20 атмосфер, что привело к уменьшению времени

протекания реакции до 5-10 минут и позволило увеличить выход продукта (41) до 73%.

2.2 Взаимодействие 3-ацетил-2Н-хромен-2-она с семикарбазидом

Исходя из целей данной работы нами был осуществлен ряд взаимодействий исходного оксосоединения (3с) с семикарбазидом (39) в различных условиях.

Показано, что взаимодействие 7-гидрокси-3-ацетоацетил-2Н-хромен-2-она (3с) с семикарбазидом (39) осуществляемое в условиях микроволновой активации позволяет выделить 3-(7-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксамид, возникающий, вероятно при атаке по карбонильной группе первого атома диоксобутанового фрагмента молекулы ацетоацетилхроменона (3с) гидразиновым фрагментом молекулы семикарбазида. В дальнейшем имеет место нуклеофильная атака по карбонилу в третьем положении вторым атомом азота гидразинового фрагмента семикарбазида с формированием пиразольного кольца продукта (40). Выход продукта составил 70%.

Выше представленная структура (40) подтверждается спектральными исследованиями. В ЯМР ¹H спектре соединения (40) в слабopольной области

наблюдается уширенный сигнал при 9.85 м.д., принадлежащий гидроксильной группе, сигнал винильного протона хроменонового фрагмента проявляется при 8.42 м.д.. Два дублета и синглет при 7.61, 6.82 и 6.74 м.д, соответственно, отвечают за сигналы трех протонов ароматического кольца. Синглет винильного протона пиразольного кольца расположен при 6.65 м.д.. Метильная группа 3-(7-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксамида (40) проявляется в виде синглета с интегральной интенсивностью в 3 протона при 2.25 м.д. (рис. 2.2.1).

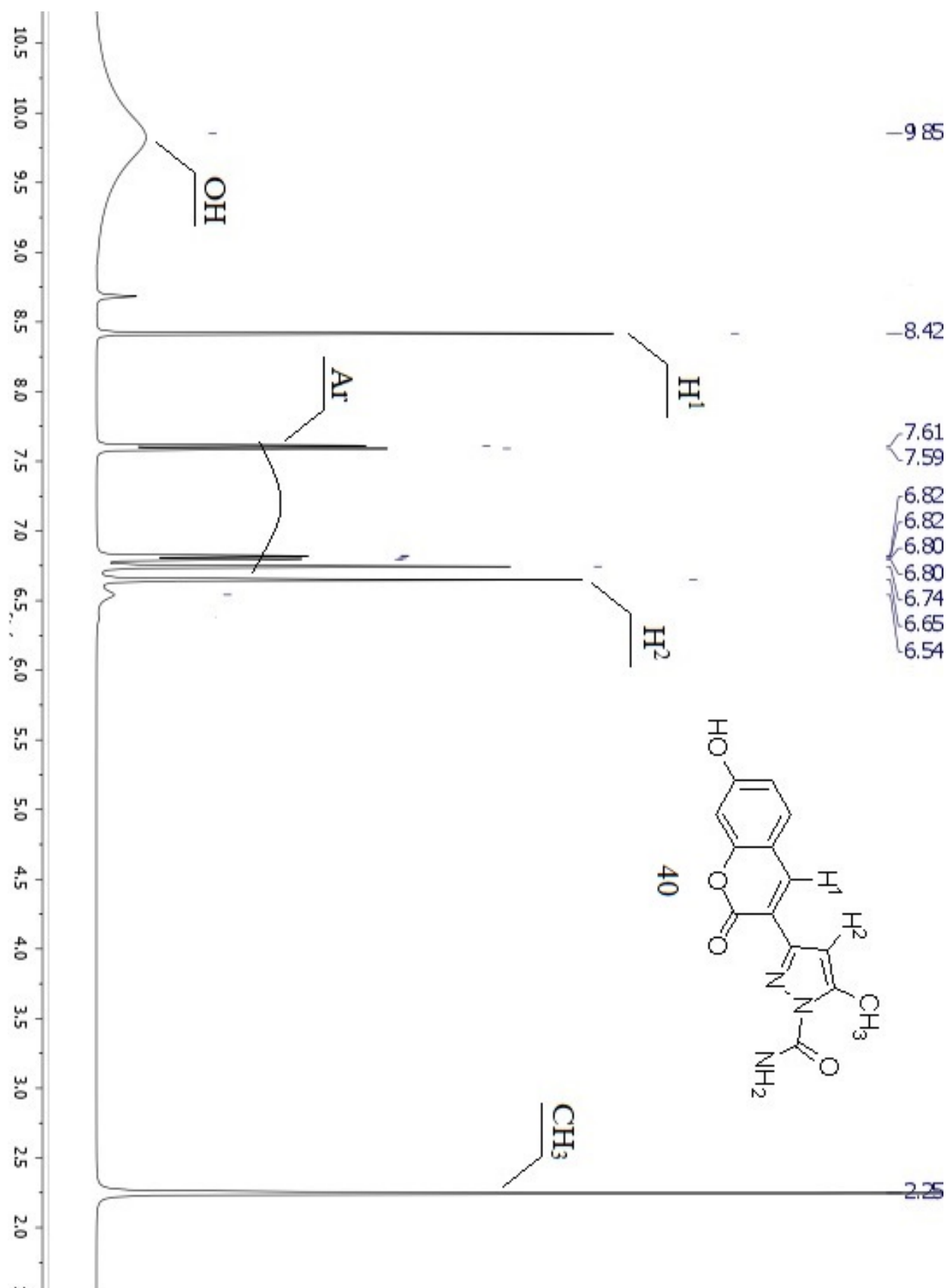


Рисунок 2.2.1 ЯМР ^1H спектр 3-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксамида (40) (DMSO-d_6)

В HSQC спектре выделяется кросспик наблюдаемый при 6.65/105.07 м.д., отвечающий за взаимодействие винильного протона и атома углерода в положении C-4 вновь образованного пиразольного кольца, что также подтверждает формирование структуры, описанной выше. (рис. 2.2.2)

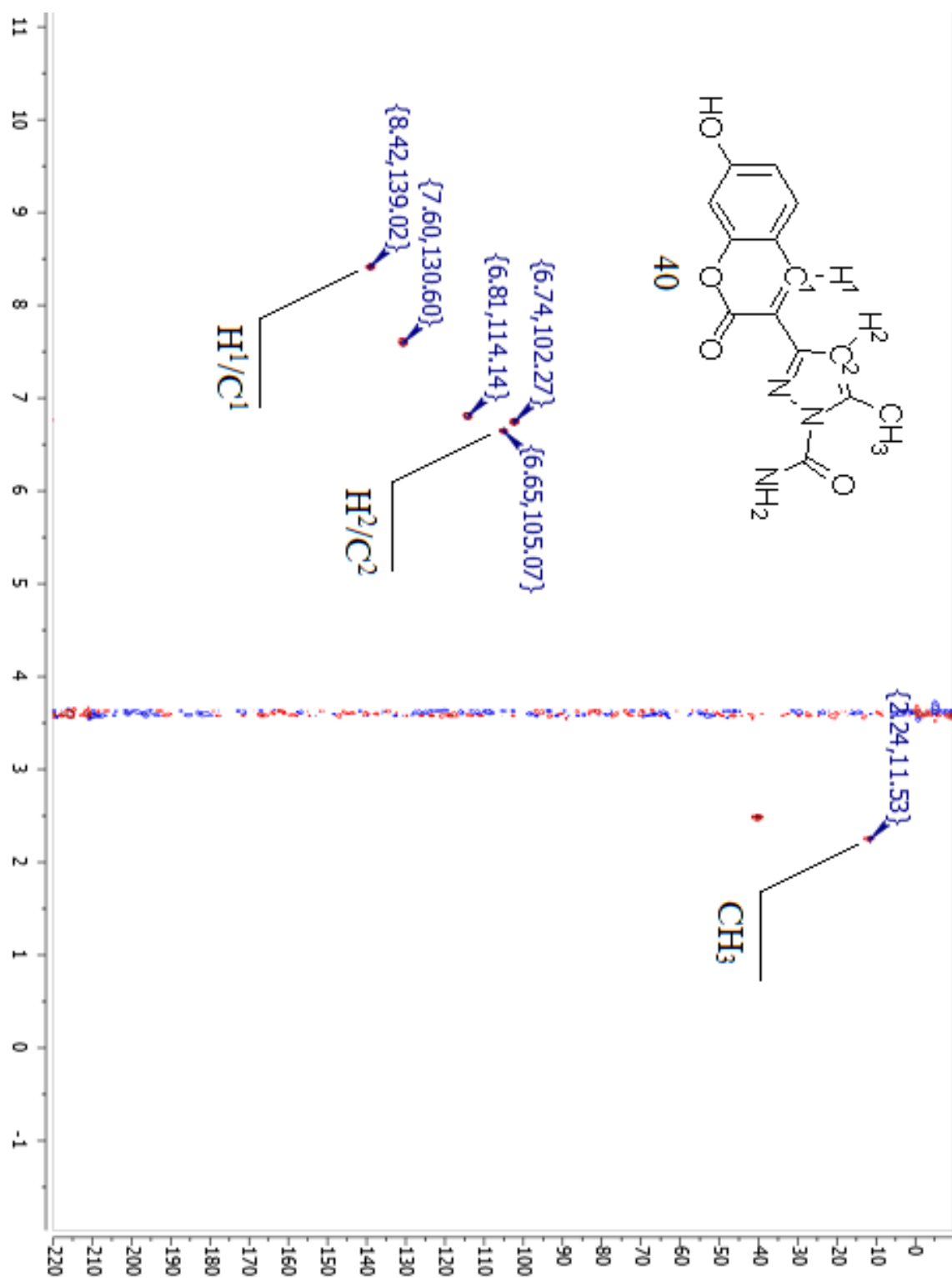


Рисунок 2.2.2 HSQC спектр 3-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксамида (40) (DMSO- d_6)

Ключевыми сигналами в НМВС спектре 3-(7-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксамида (40) являются корреляционные сигналы винильных протонов пиразольного и хроменового фрагментов с четвертичного атома углерода в 3-м положении пиразольного кольца (C3) при 6.65/143.2 м.д. и 8.42/143.2 м.д., соответственно, а также корреляционные сигналы 6.65/141.98 м.д. и 2.25/142.01 м.д. отвечающие за взаимодействие винильного протона пиразольного гетерокольца и метильной группы с атомом углерода C4. Все вышеприведенные сигналы позволяют удостовериться в формировании гибридной молекулы хроменопиразола (40). (рис 2.2.3)

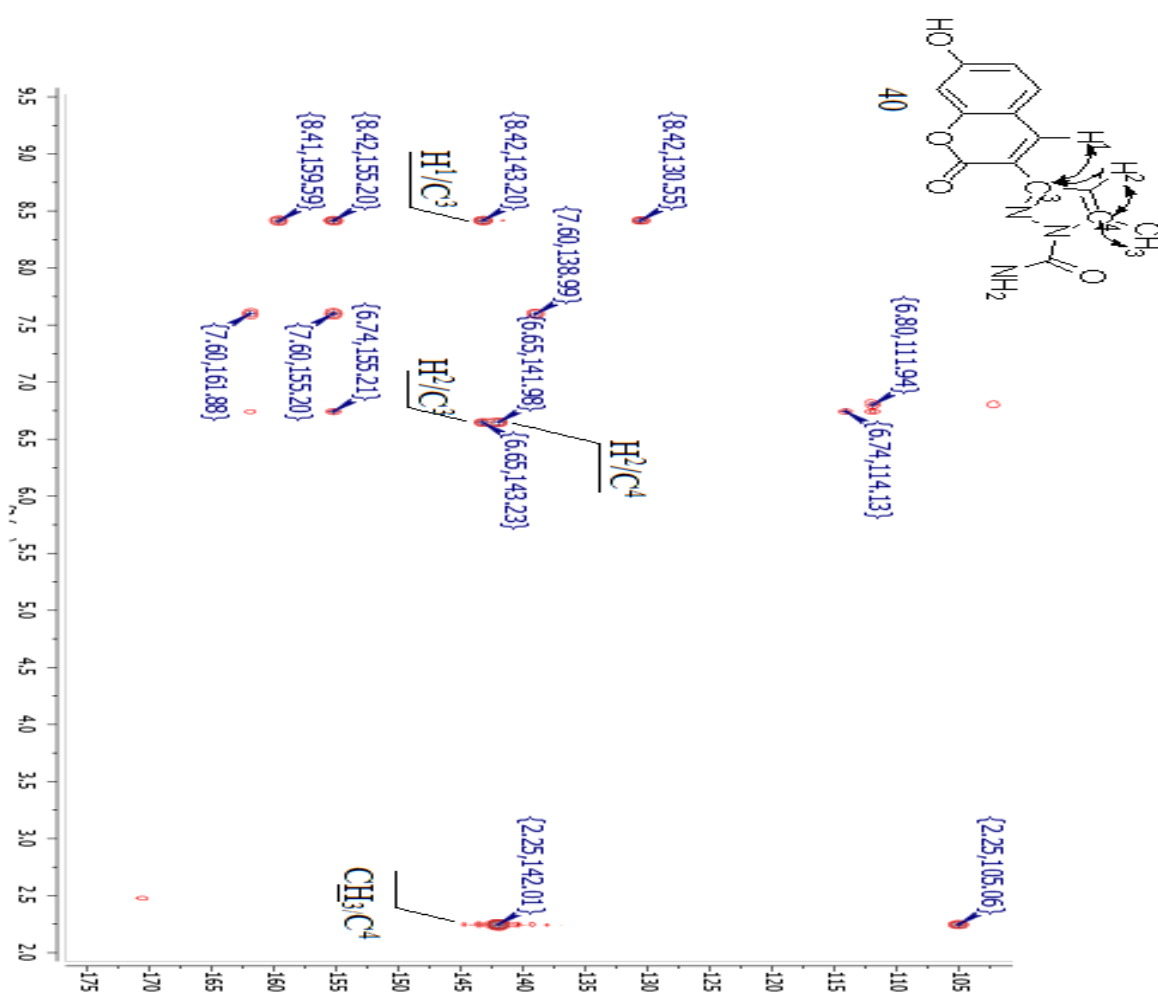


Рисунок 2.2.3 НМВС спектр 3-(7-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксамида (40) (DMSO-d₆)

2.3 Взаимодействие замещенных 3-ацетоацетил-2Н-хромен-2-онов с (тио)семикарбазидами при повышенной температуре и давлении в реакторе Monowave 50

С целью получения тиааналога соединения (40), проведена реакция в более жестких условиях. Для этого был выбран реактор Monowave 50, который позволяет проводить процесс при температуре выше температуры кипения растворителя и при повышенном давлении. Его использование позволило сократить время протекания реакции до 5 минут, а также выделить хроменопиразолы (40, 40а), как при действии семикарбазида (39), так тиосемикарбазида (39а), которые не были получены ранее в более мягких условиях при микроволновом воздействии. Выходы продуктов составили 74% для продукта (40) и 70% для его тиааналога (40а).

Сигналы протонов в ЯМР ¹H спектре 3-(7-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксамида (40), полученного в условиях микроволнового облучения, и 3-(7-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксамида (40), выделенного при проведении процесса в реакторе, идентичны друг другу. Также следует отметить схожесть спектров вышеописанных продуктов взаимодействия оксосоединений (3с) с семикарбазидом со спектром соединения, являющегося продуктом реакции между 7-гидроксиацетоацетил-2Н-хромен-2-оном (3с) и тиосемикарбазидом (39а), что говорит о получении продуктов родственного строения (рис. 2.3.1, рис 2.3.2).

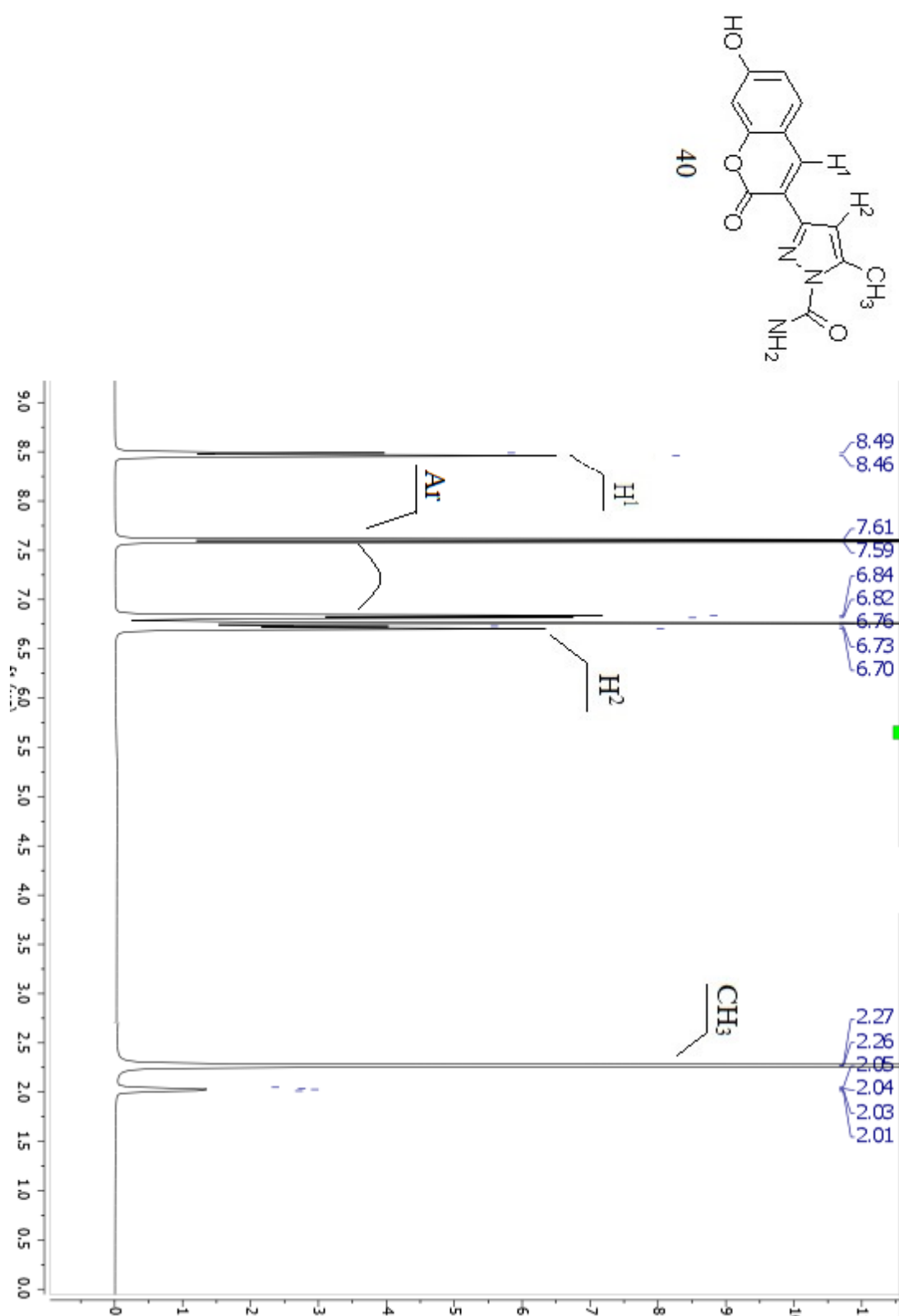


Рисунок 2.3.1 ЯМР ¹H спектр 3-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксамида (40) (DMSO-d₆)

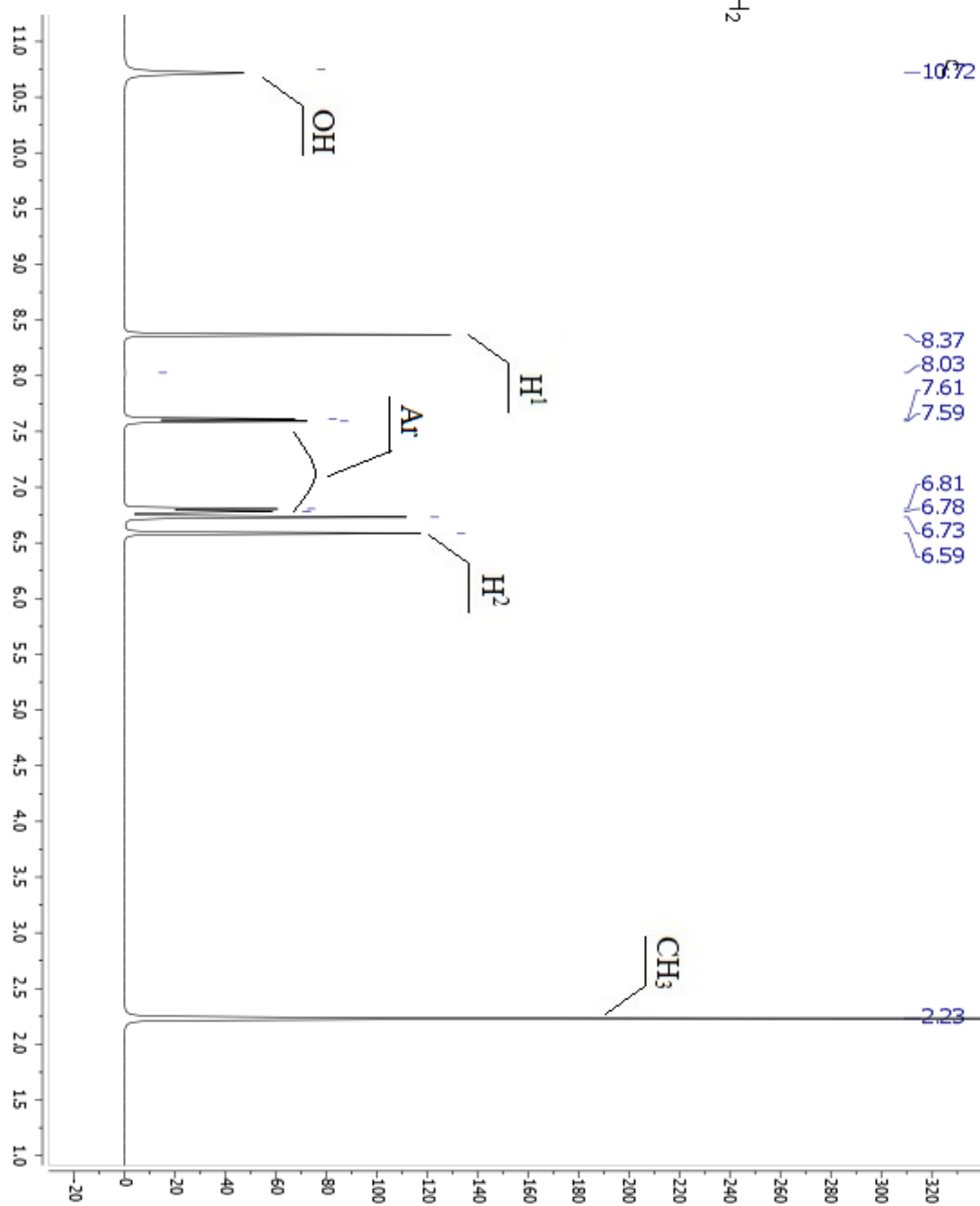
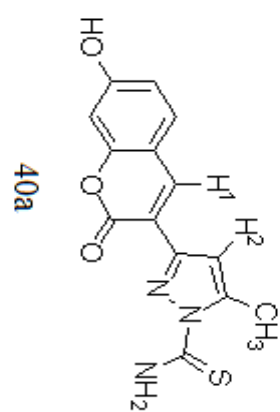


Рисунок 2.3.2 ЯМР ^1H спектр 3-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карботиоамида (40a) (DMSO-d_6)

Далее с целью расширения ряда гидроксихроменопиразолов нами были проведены взаимодействия 8-гидрокси-3-ацетоацетил-2H-хромен-2-она с тио- и семикарбазидами в реакторе.

Превращения протекали по аналогичной вышеописанной схеме. Время реакции составило 5 минут, в результате чего были выделены 3-(8-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксамид (41) и 3-(8-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карботиоамид (41a).

Строение вновь синтезированных соединений подтверждается ЯМР ^1H спектроскопией. Следует отметить сигнал гидроксильной группы в положении восемь хроменонового фрагмента, который расположен в слабом поле при 10.30 м.д.. Винильный протон хроменонового гетерофрагмента находится при 8.40 м.д., сигналы в области от 6.66 м.д. до 7.20 м.д. отвечают сигналам протонов ароматического кольца. Синглет при 6.64 м.д. характерен для винильного протона пиразольного цикла. Сильнопольный сигнал при 2.24 м.д. принадлежит метильной группе (рис. 2.3.3).

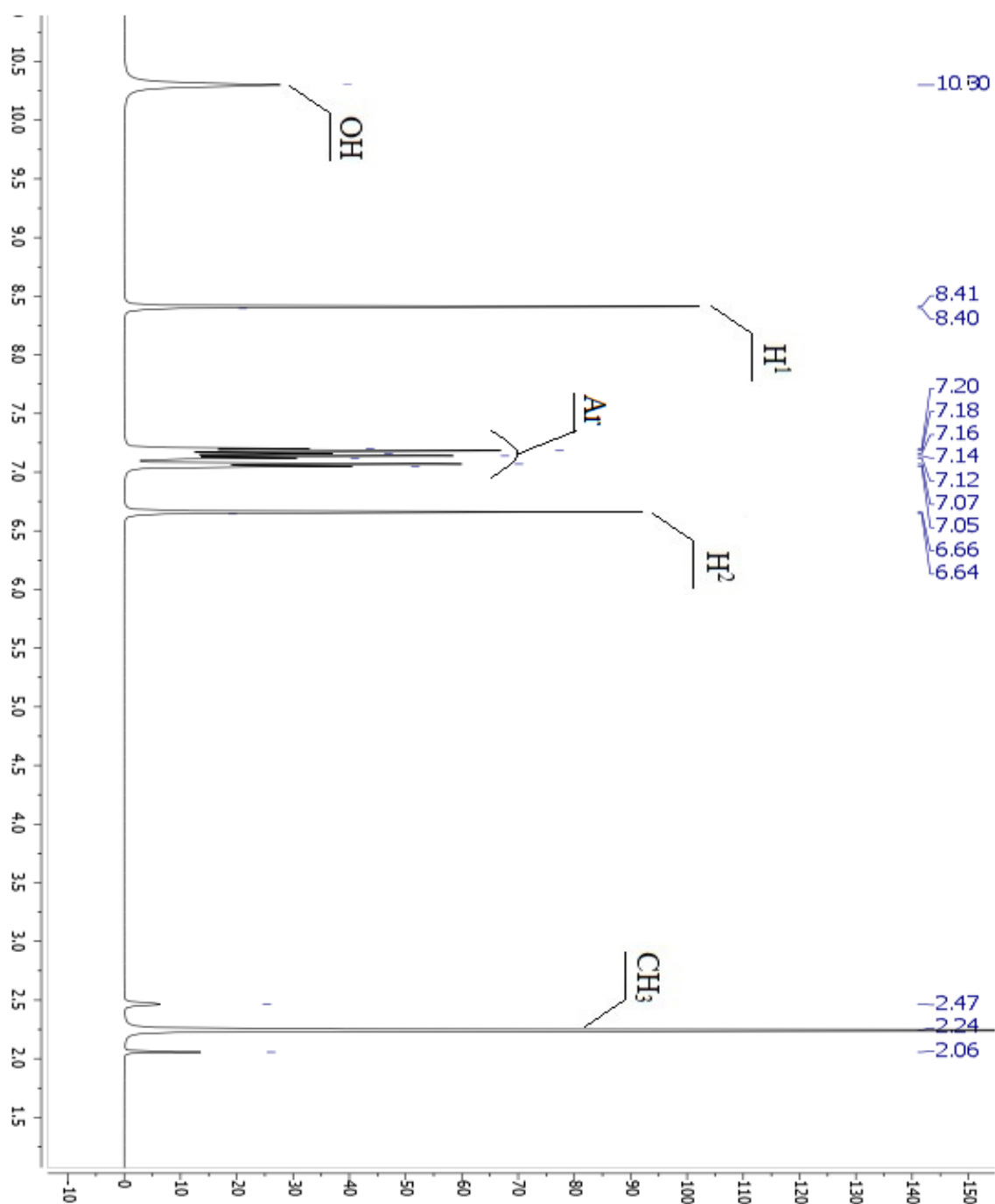
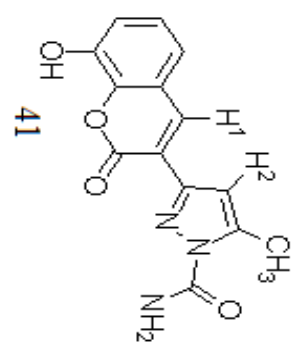


Рисунок 2.3.3 ЯМР ^1H спектр 3-(8-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксамида (41) (DMSO-d_6)

В HSQC спектре соединения (41) присутствуют: кросспик 8,41/137.67 м.д., отвечающий за протон-углеродную корреляцию винильного протона хроменонового кольца с атомом углерода в 4 положении того же гетерокольца, три близких сигнала 7.06/118.26 м.д., 7.14/125.12 м.д., 7,18/119.04 м.д. принадлежащих трем C-H фрагментам присутствующим в ароматическом фрагменте молекулы, атом углерода C-4 пиразольного кольца и присутствующий при нём протон характеризуются кросспиком при 6.66/105.51 м.д., сигнал 2.24/11.42 принадлежит метильной группе (рис. 2.3.4).

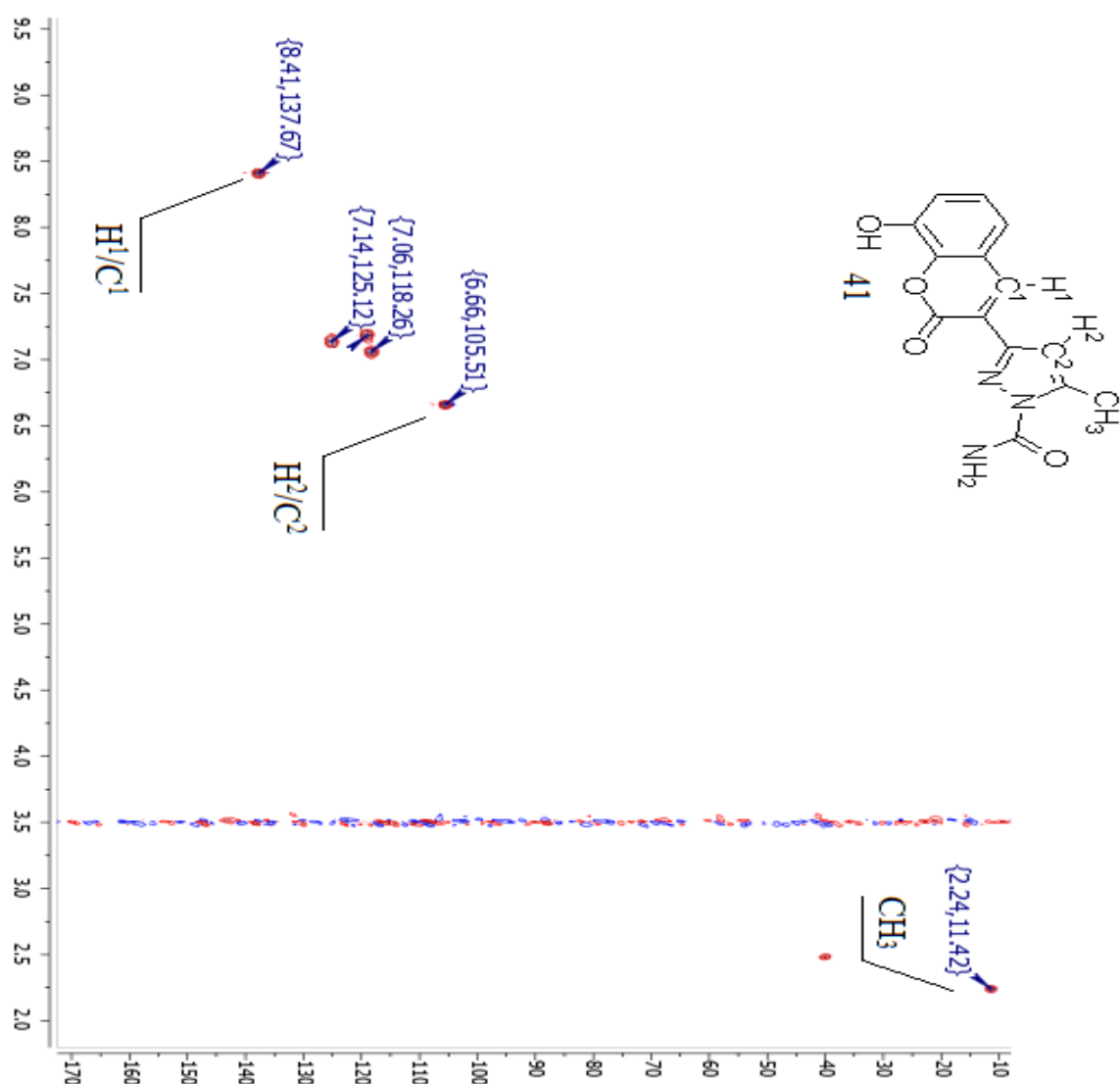


Рисунок 2.3.4 HSQC спектр 3-(8-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксамида (41) (DMSO-d₆)

Сигналы спектра гетероядерной межсвязной корреляции НМВС соединения (41) схожи с сигналами спектра вышеописанного соединения (40).

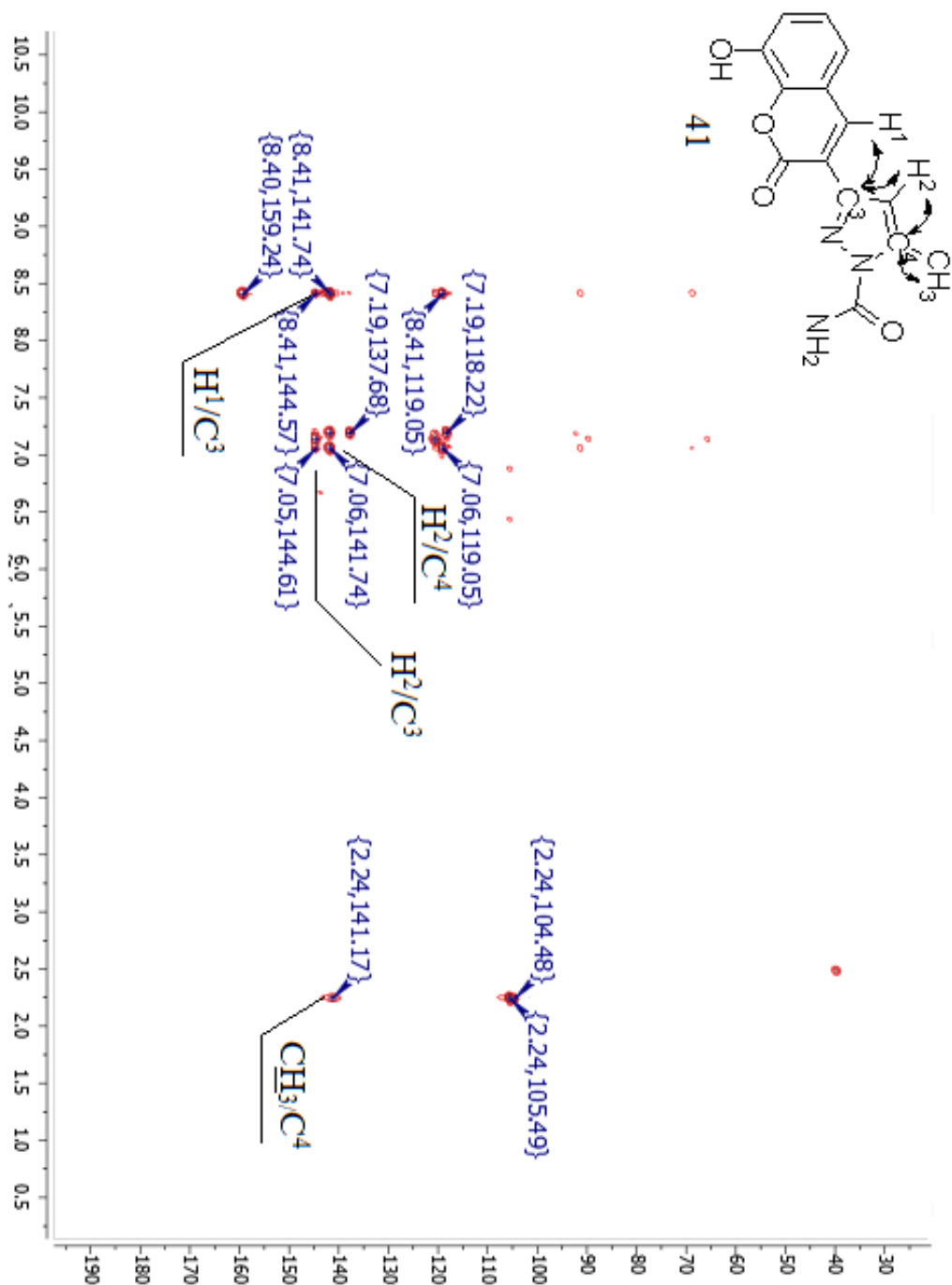


Рисунок 2.3.5 HMBC спектр 3-(8-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксамида (41) (DMSO-d₆)

Полученный в ходе конденсации 8-гидрокси-3-ацетоацетил-2Н-хромен-2-она (3d) и тиосемикарбазида (39a) продукт (41a) является изомером по положению функциональной группы для соединения (40a) и в их ЯМР1Н спектрах наблюдается сходство. Так, сигнал гидроксильной группы расположен при 10.31 м.д., синглет винильного протона хроменона находится при 8.42 м.д., мультиплет в области 7.05-7.21 м.д. соответствует трём протонам ароматического кольца, пик при 6.66 м.д. отвечает за винильный протон пиразольного кольца, в сильнополюсной области расположен синглет трёх протонов метильной группы при 2.24 м.д. (рис. 2.3.6). Двумерные корреляционные спектры соединения (41a) полностью аналогичны таковым для его изомера.

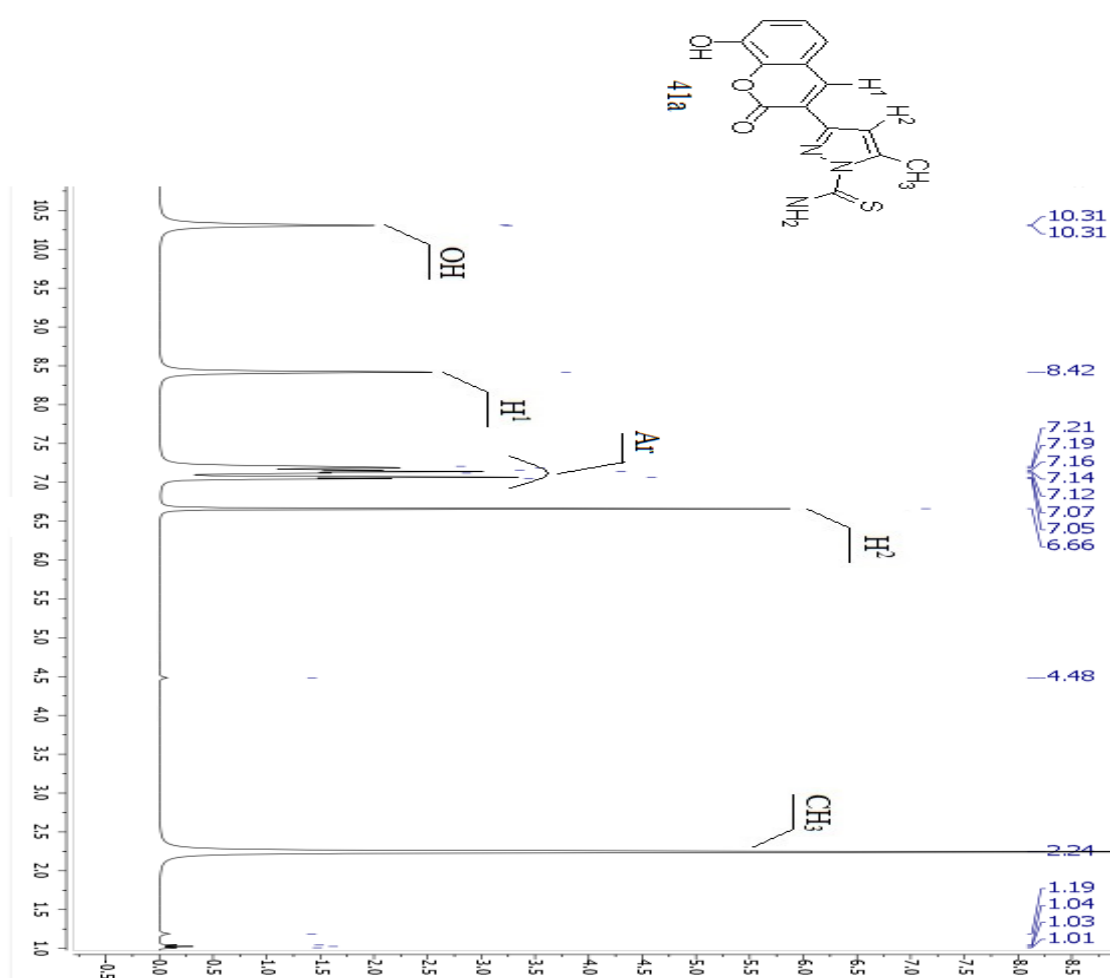


Рисунок 2.3.6 ЯМР ^1H спектр 3-(8-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карботиоамида (41a) (DMSO-d_6)

Выводы

1. Осуществлен синтез ранее неизвестных 7(8)-гидрокси-3-ацетоацетил-2H-хромен-2-онов.
2. Изучены реакции 7(8)-гидрокси-3-ацетоацетил-2H-хромен-2-онов с тио- и семикарбазидами в условиях микроволновой активации и термического воздействия под давлением на установке MONOWAVE 50. Показана возможность синтеза гибридных систем, сочетающих хроменоновый и пиразольный фрагменты.
3. Строение вновь синтезированных 3-(7(8)-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карбамидов установлено методами, ЯМР ^1H , ^{13}C , корреляционной HSQC, HMBC спектроскопии.