

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.  
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биорганической химии

**АЗАНУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ 4-ХЛОР-2-ОКСО-2*H*-ХРОМЕН-3-  
И 1-ОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОНАФТАЛЕН-2-КАРБАЛЬДЕГИДОВ**

**АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ**

студента 2 курса 251 группы

направления 04.04.01 – Химия

Института Химии

Чеснокова Дмитрия Владимировича

Научный руководитель

д.х.н., профессор

\_\_\_\_\_

Федотова О.В.

Зав. кафедрой

д.х.н., профессор

\_\_\_\_\_

Федотова О.В.

Саратов 2019

**Актуальность работы.** 3,4-Дигидронафтален-1(2*H*)-он представляет большой интерес для органического синтеза, особенно из-за его высокой реакционной способности и распространенности как предшественника некоторых природных соединений.

Производные 3,4-дигидронафтален-1(2*H*)-она стимулировали публикацию большого количества статей, описывающих аспекты, связанные с получением и химическими превращениями этих ценных кетонов. Это позволило синтезировать терпены, новые аминокислоты, производные бензоморфана и биоактивные соединения, представляющие интерес в медицинской химии.

3,4-Дигидронафтален-1(2*H*)-он удобен в качестве исходного материала для синтетических биологически активных соединений, включая стероиды (особенно эстрогены и антиандрогены), аналоги простагландинов, фармацевтические препараты, а также красителей. Присутствие формильной группы в гетероциклическом соединении обеспечивает ему высокую активность в нуклеофильных превращениях, а при наличии дополнительных оксофункций в 1,3- 1,5-положениях или  $\alpha,\beta$ -непредельных фрагментов в молекулах позволяет переходить к гибридным молекулам с объединенными фармакофорными свойствами.

### **Цель работы:**

синтез новых производных 2*H*-хромен-2-она и 3,4-дигидронафтален-1(2*H*)-она путём взаимодействия 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида и 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-карбальдегида с азануклеофилами.

### **Задачи исследования:**

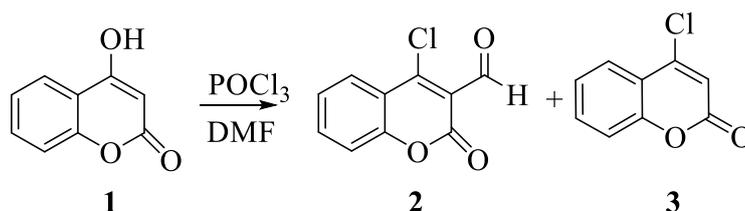
синтез исходных 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида и 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-карбальдегида путем введения 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она и 3,4-дигидронафтален-1(2*H*)-она в реакцию Вильсмейра-Хаака;

исследование поведения полученных субстратов в реакциях с такими N-нуклеофилами, как: (тио)мочевина, (тио)семикарбазид, 1*H*-1,2,4-триазол-5-амин;

установление строения полученных соединений методами ЯМР спектроскопии.

### Основное содержание работы

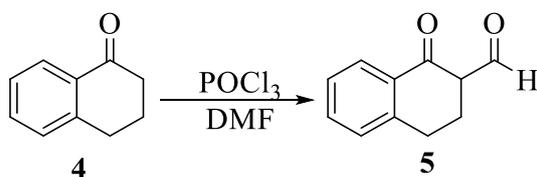
4-Хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегид **2** получен нами путем введения 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она **1** в реакцию Вильсмейера-Хаака. На основании литературных данных формилирование 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она **59** протекает с образованием помимо целевого 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида **2** продукта побочного нуклеофильного замещения по карбонильной группе при C<sub>4</sub> субстрата **59** – 4-хлор-2*H*-хромен-2-она **3**. Однако нами был выделен лишь 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегид **60** с выходом 75%.



Для подтверждения строения соединения **2** использовали данные ЯМР спектроскопии. Так, в ЯМР <sup>1</sup>H спектре 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида **2** отмечены: сигнал альдегидной группы в виде синглета при 10.38 м.д. и мультиплет ароматических протонов в интервале 7.39-8.15 м.д. По данным ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопии о присутствии карбонильной группы говорит наличие сигнала атома углерода при 191.3 м.д., а кросс-пик в HSQC спектре 10.31/191.3 м.д. однозначно подтверждает ее характер как альдегидной. Введение хлора в структуру продукта подтверждается смещением сигнала атома углерода C<sub>4</sub> в более сильное поле (138.3 м.д. и 153.6 м.д. для продукта **2**

и субстрата **1** соответственно). Атому углерода лактонной карбонильной группы соответствует сигнал при 161.3 м.д. Предложенные спектральные характеристики, наряду с физико-химическими свойствами, согласуются с литературными данными.

Проведенный нами анализ литературных источников показал, что ранее карбоаналог 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она **1** 3,4-дигидронафтаден-1(2*H*)-он **4** в реакцию формилирования не был введен. С целью расширения ряда прекурсоров гибридных систем, среди которых себя хорошо зарекомендовали соединения, включающие альдегидную группу, в реакцию Вильсмейера-Хаака был введен 3,4-дигидронафтаден-1(2*H*)-он **4**. Нами впервые установлено, что формилирование 3,4-дигидронафтаден-1(2*H*)-она **4** не сопровождается нуклеофильным замещением оксофункции на атом хлора, и в результате превращения формируется единственный продукт 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-2-карбальдегид **5**, выделенный нами с выходом 78%. Строение 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-2-карбальдегида **5** установлено на основании совокупности данных элементного анализа и ЯМР спектроскопии.



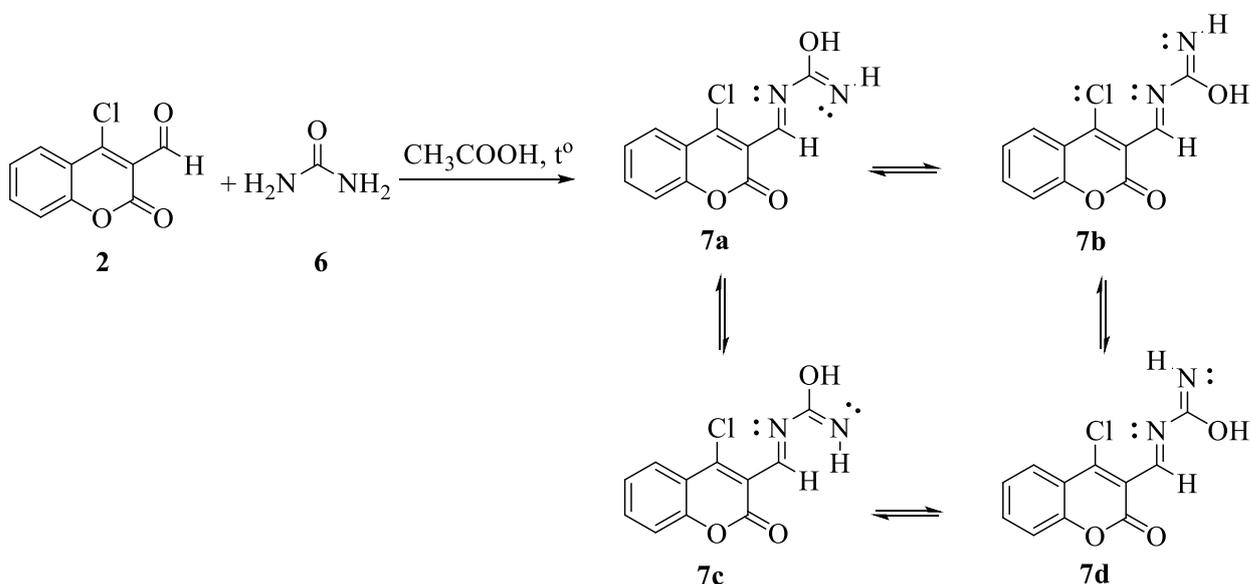
Так, в ЯМР <sup>1</sup>H спектре 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-2-карбальдегида **5** присутствуют два мультиплета четырех протонов метиленовых звеньев нафтаден-2-онового фрагмента при 2.63 и 2.83 м.д., мультиплет протона при третичном атоме углерода при 3.59-3.63 м.д. Присутствие альдегидной группы подтверждается наличием в ЯМР <sup>1</sup>H спектре синглета протона при 10.39 м.д., который на основании данных HSQC спектра коррелирует с карбонильным атомом углерода о чем свидетельствует кросс-пик 10.39/190.0 м.д. Сохранение карбонильной функции подтверждает сигнал

в ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектре при 178.2 м.д., коррелирующий по данным НМВС спектра с ароматическими протонами в виде кросс-пика 7.92/178.3 м.д.

N,N-Бинуклеофильные соединения, вступая во взаимодействие с карбонильными системами, приводят к формированию новых поли(аза)гетероциклических структур, включающих пиримидиновый и другие фармакофорные фрагменты. Их присутствие в сложнопостроенных гибридных системах может значительно расширить границы практического применения вновь синтезированных веществ.

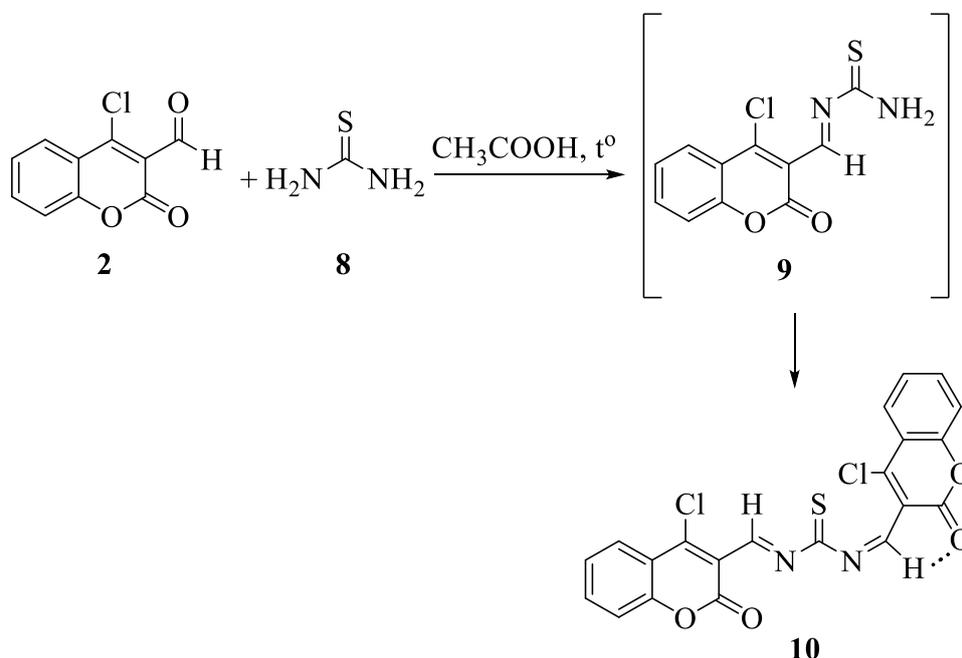
В связи с этим, нами был проведен ряд превращений с участием 4-хлор-2-оксо-2H-хромен-3-карбальдегида **2** и различных N-нуклеофилов.

Установлено, что при взаимодействии 4-хлор-2-оксо-2H-хромен-3-карбальдегида **2** с мочевиной **6** при кипячении реагентов в ледяной уксусной кислоте формирование типичной для подобных превращений пиримидиновой системы не представляется возможным. При этом реакция останавливается на нуклеофильном присоединении карбамида по альдегидной группе с образованием N-((4-хлор-2-оксо-2H-хромен-3-ил)метил)карбамидовой кислоты **7**. Отсутствие циклизации может быть объяснено слабой электрофильностью атома углерода, связанного с атомом хлора.



Строение продукта **7** установлено на основании данных ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии. Выявлено, что N-((4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)метил)карбамидовая кислота **7** существует в виде четырех геометрических изомеров, формирующихся за счет наличия двух двойных C=N связей. Об этом свидетельствуют присутствие в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре четыре синглета винильных протонов при 8.75, 8.78, 8.91, 8.93 м.д., каждый из которых по данным HSQC спектра дает корреляцию с атомом углерода при связи -C=N при 155.1 м.д. Это может объясняться различным магнитным окружением в различных геометрических формах. Помимо этого, наблюдается дублирование слабополюсных сигналов, отвечающих иминной группе (сигналы при 11.20 м.д. и 11.23 м.д. Z- и E-формы соответственно) и гидроксилу двоевязанного атома углерода (12.18 и 12.21 м.д. Z- и E-формы соответственно).

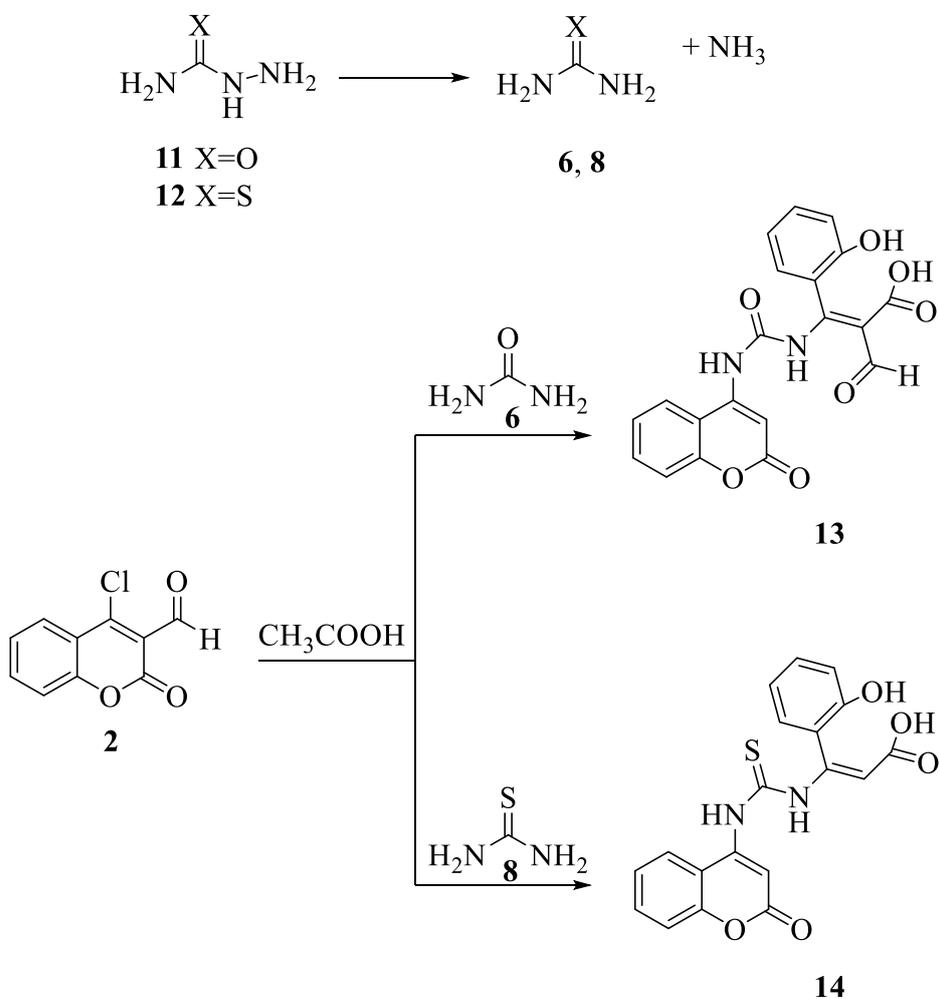
Замена мочевины **6** на ее тиоаналог **8** также не приводит к образованию циклической пиримидиновой системы. Выявлено, что в рассматриваемом превращении также происходит лишь взаимодействие нуклеофила с альдегидной группой субстрата. Однако, в данном случае реакция идет глубже. Образующийся интермедиат **9** взаимодействует с еще одной молекулой 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида **2** по свободной аминогруппе, в результате чего образуется димерная система – 1,3-бис((E)-(4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)метил)тиомочевина **10**. Это, вероятно, происходит вследствие более высокой нуклеофильности тиомочевины по сравнению с ее O-аналогом.



Строение 1,3-бис((E)-(4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)метилен)-тиомочевины **10** установлено на основании данных ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и корреляционной НМВС спектроскопии. Так, в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре бистиомочевины **10** присутствует мультиплет восьми ароматических протонов в области 7.47-7.98 м.д. О включении тиокарбамидного фрагмента в структуру продукта может свидетельствовать присутствие в ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектре сигнала атома углерода тиокарбонильного фрагмента при 208.6 м.д. Об иминной таутомерной форме можно судить по наличию в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре двух синглетов винильных протонов при 6.98 м.д. и 7.12 м.д., последние в корреляционном спектре НМВС дают соответственно кросс-пики 6.98/208.6 м.д. и 7.12/208.6 м.д., что однозначно определяет их положение. Характер этих сигналов позволяет дополнительно полагать об асимметричном транс-расположении заместителей относительно одной из двойных  $\text{C}=\text{N}$  связей, при котором винильные протоны становятся магнитно неэквивалентными. Дополнительным фактором стабилизации транс-формы, вероятно, может служить внутримолекулярная водородная связь между атомом кислорода карбонильной группы и винильным протоном.

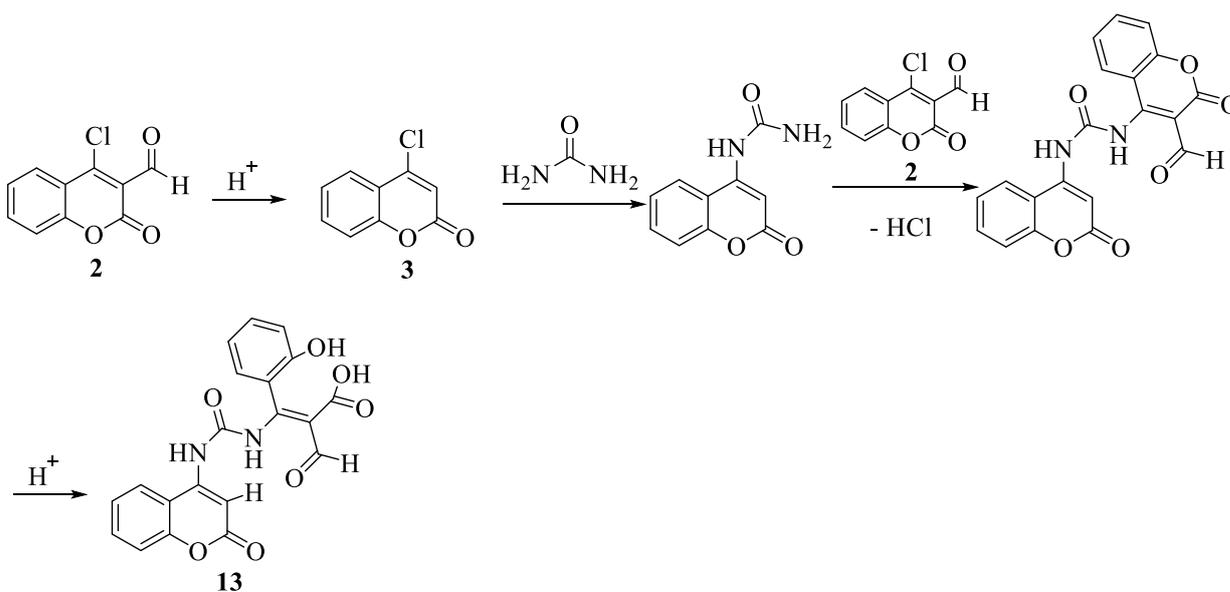
С целью расширения ряда гибридных систем, нами в исследуемые полиазануклеофильные превращения введены семикарбазид **11** и его тиоаналог **12**.

Нами впервые установлено, что при использовании в качестве азакомпоненты (тио)семикарбазидов тип гетероатома (кислород или сера) в меньшей степени сказывается на характере превращения. Выявлено, что в ходе реакции происходит распад азакомпоненты с образованием аммиака и (тио)карбамидов. Последние вступают во взаимодействие с субстратом, которое можно представить как нуклеофильное замещение по атому углерода в положении C<sub>4</sub>.



Иной характер взаимодействия 4-хлор-2-оксо-2H-хромен-3-карбальдегида **2** с (тио)карбамидами по сравнению с ранее рассматриваемыми

реакциями, вероятно, можно объяснить более основным характером среды за счет выделяющегося в ходе термолиза семикарбазидов аммиака, что согласно литературным данным способствует формированию субстрата и раскрытию хромен-2-онового кольца. Результатами превращения явились (Е)-2-формил-3-(2-гидроксифенил)-3-(3-(2-оксо-2*H*-хромен-4-ил)уреидо)акриловая кислота **13** в реакции с семикарбазидом и (Е)-3-(2-гидроксифенил)-3-(3-(2-оксо-2*H*-хромен-4-ил)-тиоуреидо)акриловая кислота **14** для его тиоаналога. Вероятная схема образования соединений **13**, **14** может быть представлена следующим образом.



Строение продуктов **13**, **14** установлено на основании данных ЯМР спектроскопии.

Так, в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре (Е)-2-формил-3-(2-гидроксифенил)-3-(3-(2-оксо-2*H*-хромен-4-ил)уреидо)акриловой кислоты **13**, зарегистрированном в  $\text{DMSCO}-d_6$ , ключевыми могут являться два уширенных синглета при 8.48 м.д. и 8.82 м.д., соответствующие протонам вторичных амидных групп, а также синглет одного протона альдегидной группы при 9.92 м.д. Наличие мультиплета ароматической системы в области 7.20-7.79 м.д. с интегральной интенсивностью, соответствующей восьми протонам, а также синглет винильного протона при 7.76 м.д., который на основании данных

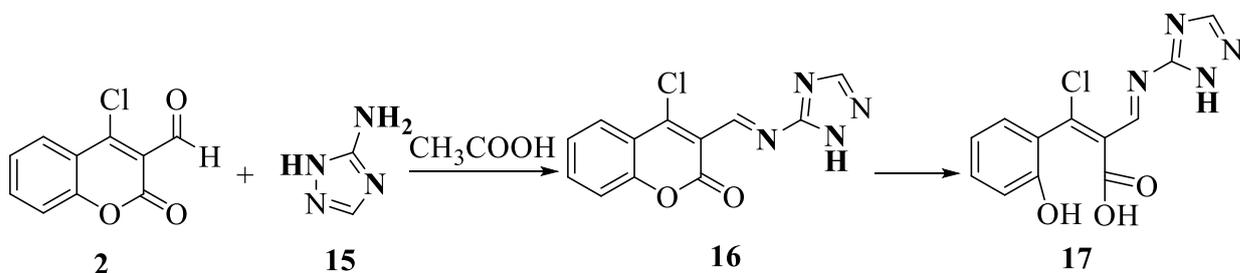
корреляционной спектроскопии (кросс-пик в HSQC спектре 7.76/113.6 м.д. и кросс-пик в HMBC спектре 8.48/113.6 м.д.) находится при атоме углерода в положении C<sub>3</sub> хромен-2-онового кольца. Это позволяет судить о димерном характере молекулы и деформировании одного из фрагментов. Раскрытие лактонного кольца другого фрагмента подтверждается присутствием в ЯМР <sup>1</sup>H спектре соединения **13** сигнала при 5.52 м.д., отвечающего фенольной гидроксильной группе, и уширенного синглета протона карбоксильной функции при 13.46 м.д.

Картина ЯМР спектров (E)-3-(2-гидроксифенил)-3-(3-(2-оксо-2*H*-хромен-4-ил)-тиоуреидо)акриловой кислоты **14** схожа с таковой для (E)-2-формил-3-(2-гидроксифенил)-3-(3-(2-оксо-2*H*-хромен-4-ил)уреидо)акриловой кислоты **13**. Следует отметить также отсутствие сигналов альдегидной группы и увеличение интегральной интенсивности ароматического мультиплета до десяти протонов, куда оказываются вовлеченными два винильных протона в положении C<sub>3</sub> хромен-2-онового кольца и в алифатическом фрагменте молекулы. Характер и положение остальных сигналов аналогичны структуре **13**.

Из литературы известно, что гибридные системы на основе нескольких полигетероциклов могут обладать более широким спектром биологической активности вследствие взаимного синергетического эффекта различных фармакофоров.

В связи с этим нами исследовано взаимодействие 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида **2** с 1*H*-1,2,4-триазол-5-амином **15**, содержащим фрагмент, являющимся азааналогом мочевины.

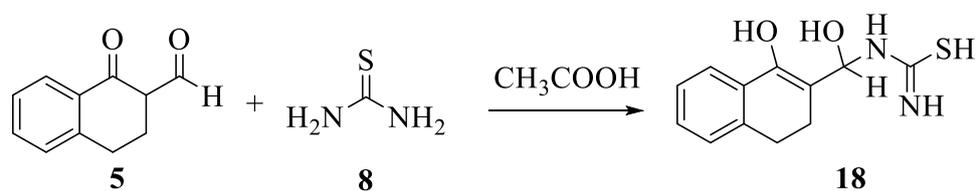
Выявлено, что в данном случае, аналогично ранее рассмотренным реакциям с карбамидами, превращение останавливается на стадии нуклеофильного присоединения экзоциклической аминогруппы по альдегидному фрагменту.



Предложенная структура соединения **17** подтверждена данными ЯМР спектроскопии. Так, в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре (E)-2-((E)-((1H-1,2,4-триазол-5-ил)имино)метил)-3-хлор-3-(2-гидроксифенил)акриловой кислоты **17** присутствуют синглеты винильных протонов  $\text{HC}=\text{N}$  фрагмента при 5.58 м.д. и триазольного кольца при 8.91 м.д.; отсутствие вторичной циклизации за счёт эндоциклической аминогруппы может служить основанием для предположения о трансoidalном расположении заместителей по двойной  $\text{C}=\text{N}$  связи. О раскрытии хромен-2-онового кольца свидетельствуют присутствие в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре синглета фенольной гидроксильной группы при 5.46 м.д. и уширенного синглета гидроксильной группы карбоксильной функции при 13.26 м.д.

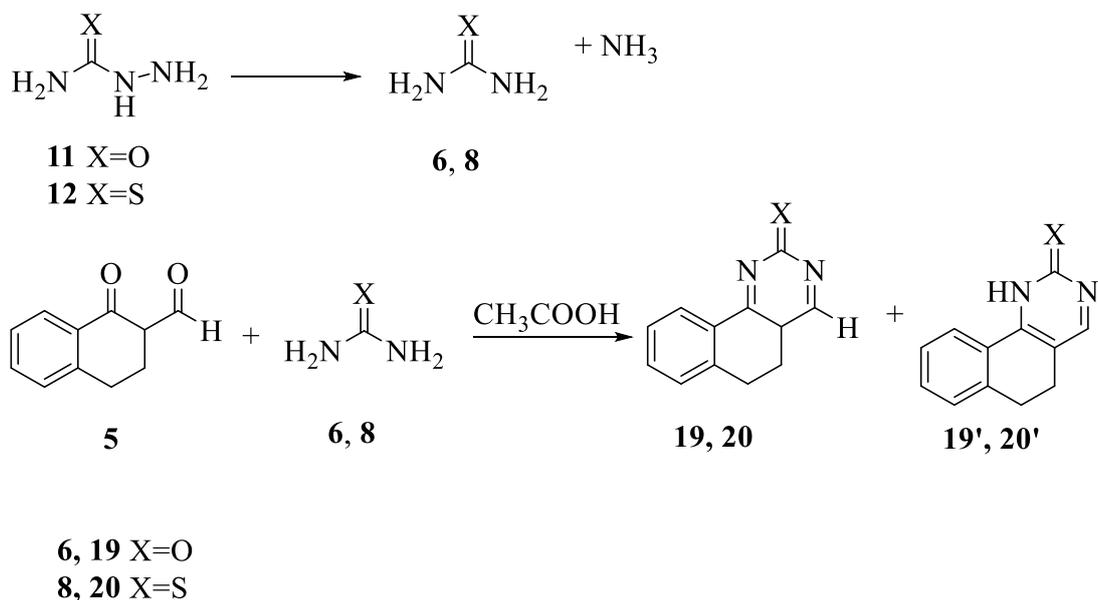
Нами впервые выявлено, что поведение 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-2-карбальдегида **5** в реакциях с полиазануклеофилами имеет как общий характер, так и свои особенности.

Нами установлено, что в реакциях с карбамидами 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-2-карбальдегид **5** оказался малоактивным. Так, с мочевиной **6** в выбранных условиях взаимодействие не представляется возможным, а реакция с тиокарбамидом **8** останавливается на стадии присоединения нуклеофила по карбонильной группе с образованием N-(гидрокси(1-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-2-ил)метил)карбамимид тиокислоты **18**. Это, вероятно, может быть обусловлено меньшей активностью карбонильной группы в субстрате по сравнению с его гетероаналогом **2** вследствие енолизации в условиях реакции.



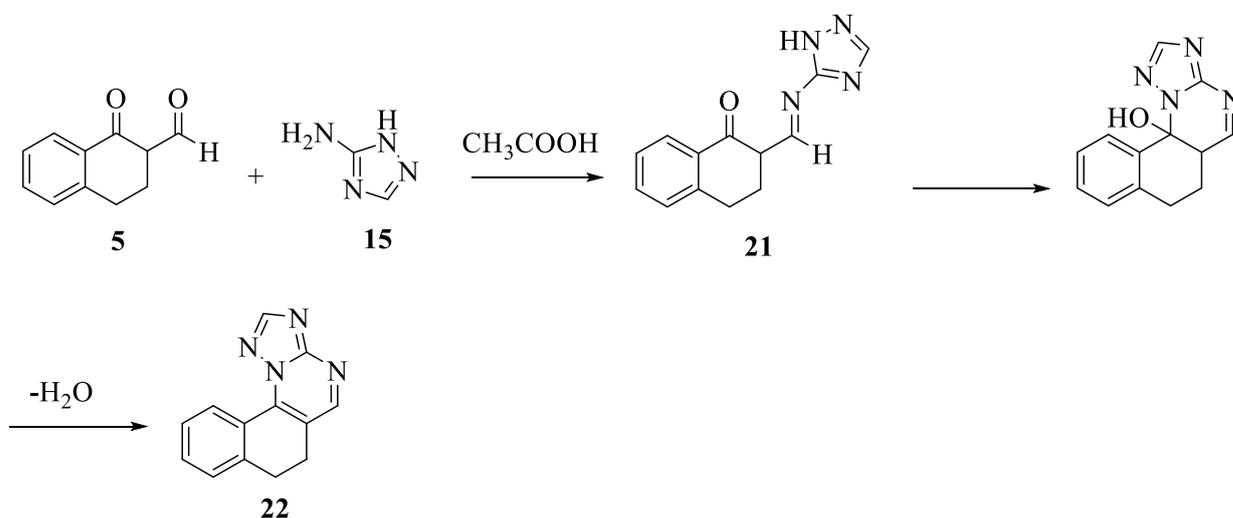
В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре N-(гидрокси(1-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-ил)метил)карбамимид тиокислоты **18** присутствуют два мультиплета метиленовых протонов при 2.94 и 2.59 м.д., протон гидроксильной группы при 5.67 м.д., синглет протона при  $\text{sp}^3$ -гибридном атоме углерода при 5.99 м.д., уширенный синглет протона вторичной аминогруппы при 8.64 м.д. Отсутствие дегидратации при нуклеофильном присоединении подтверждается присутствием в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре синглета протона гидроксильной функции при 5.67 м.д. Выявлено, что продукт **18** в дейтерохлороформе существует в енол-иминентиольной таутомерной форме, о чем свидетельствуют наличие в ЯМР  $^1\text{H}$  трех слабopольных синглетов при 8.94 м.д., 10.65 м.д. и 11.33 м.д., отвечающих протонам иминной, тиольной и енольной гидроксильной группам соответственно. Последняя, согласно данным НМВС спектра, коррелирует с атомами углерода ароматического кольца (кросс-пик при 11.33/129.6 м.д.) и метиленового фрагмента (кросс-пик при 11.33/28.6 м.д.).

При введении в реакцию таких бинуклеофильных реагентов, как (тио)семикарбазиды **11** и **12** наблюдается, аналогично вышерассмотренным случаям, их разложение с образованием (тио)мочевин **6** и **8**. Последние, в свою очередь, присоединяются по альдегидной группе 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-карбальдегида **5** с последующим замыканием за счет второй аминогруппы по карбонильному фрагменту, формируя тем самым пиримидин(тион)овый цикл.



В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах 5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2(4aH)-она **19** и 5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2(4aH)-тиона **20** обнаружены протоны метиленовых групп при 2.80 и 2.84 м.д., синглеты винильных протонов при 8.43 м.д. для **19** и 8.26 м.д. для **20**. Последние, по данным двумерных НМВС спектров, коррелируют  $sp^3$ -гибридными атомами метиленовых звеньев, что проявляется в виде кросс-пиков при 8.43/23.3 м.д. и 8.26/23.90 м.д. для соединений **19** и **20** соответственно, подтверждая их расположение. Согласно спектральным данным, можно полагать, что для 5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2(4aH)-она **19** и 5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2(4aH)-тиона **20** в растворе дейтероуксусной кислоты реализуется имин-енаминная таутомерия. Об этом свидетельствует присутствие в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах продуктов **19** и **20** сильнополюсных сигналов метиновых протонов (область 2.9-3.0 м.д.), которые присутствуют в дииминной форме **19** и **20**. Наличие уширенных синглетов в области 7.7-7.9 м.д. говорит о возможности реализации енаминных форм **19'** и **20'**. По данным элементного анализа к соединению **20** примешиваются ацетат аммония и уксусная кислота, которые невозможно отметить в спектре, записанном в дейтерированной уксусной кислоте.

Выявлено, что взаимодействие 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-карбальдегида **5** с 1*H*-1,2,4-триазол-5-амином **15** аналогично вышерассмотренным превращениям с ациклическими полиазануклеофилами, приводит к образованию конденсированной пиримидиновой системы, охарактеризованной нами как 6,7-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хиназолин **22**.



Строение 6,7-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хиназолина **22** установлено на основании данных ЯМР спектроскопии. Так, в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре полученного соединения протоны метиленовых звеньев обнаружены в виде единого мультиплетного сигнала при 3.03 м.д., коррелирующего по данным двумерного HSQC спектра с атомами углерода в виде кросс-пиков при 3.03/23.8 м.д. и 3.03/28.2 м.д. Два протона винильных фрагментов триазольного и пиримидинового циклов отмечены при 8.52 м.д. и 8.72 м.д. соответственно. Корреляция винильного протона с  $sp^3$ -гибридным атомом углерода наблюдается в HMBC спектре в виде кросс-пика при 8.72/23.8 м.д. Дополнительным доказательством образования пиримидинового цикла может служить отсутствие сигналов в слабopольной части ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектра (170 м.д. и далее), что позволяет полагать о вовлечении в циклизацию атомов углерода альдегидной и карбонильной групп.

Таким образом, нами выявлено, что взаимодействие 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида **2** и 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-

карбальдегида **5** с полиазануклеофилами протекает преимущественно как присоединение по наиболее активной альдегидной группе. Возможность вторичной нуклеофильной атаки с замыканием пиримидинового кольца определяется электрофильной активностью атома углерода в положении C<sub>4</sub>. В случае 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида **2** атом углерода менее электрофилен, что определяет образование нециклических продуктов. В карбоаналоге **5** кетонная карбонильная группа более активна, что приводит к формированию гибридов, содержащих пиримидиновый цикл.

### Выводы

1. Изучены азануклеофильные превращения 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида и 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-карбальдегида, показаны общие и отличительные тенденции их превращений по наиболее активной альдегидной группе.
2. Установлено, что в реакциях 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида с (тио)мочевинами или гетероциклическим реагентом 1*H*-1,2,4-триазол-5-амином имеет место нуклеофильное присоединение последних с образованием геометрических *Z*-, *E*-изомеров или димерной бистиомочевины с хромен-2-оновыми фрагментами; превращения с (тио)семикарбазидами завершаются нуклеофильным замещением атома хлора при C<sub>4</sub> атоме и деформированием.
3. Выявлена отличительная особенность 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-карбальдегида образовывать гибридные системы с пиримидин(ти)оновыми и триазолохиназолиновыми циклами.
4. Строение вновь полученных соединений доказано методом ЯМР спектроскопии.