

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ**

**ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ**

**Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биоорганической химии

## **Бромирование замещенных димедонилхроменов**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Новиковой Наталии Алексеевны

Научный руководитель:

д.х.н., профессор

\_\_\_\_\_

О.В. Федотова

Зав. кафедрой:

д.х.н., профессор

\_\_\_\_\_

О.В. Федотова

Саратов 2020

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цель работы. В настоящее время огромное число исследований в области химии гетероциклических соединений связано с разработкой новых подходов к их построению, в особенности на основе оксосоединений.

Постоянный интерес к химии дикетонов обусловлен набором уникальных свойств благодаря наличию оксогрупп различного расположения и типа (сопряженная, несопряженная), метиленового звена, способности к O-, S-, N-гетероциклизации, что делает их ценными субстратами для исследований и придает большую практическую ценность.

Известно, что хроменоное ядро является одним из наиболее важных фрагментов кислородсодержащих гетероциклических соединений. Оксохромены широко представлены в природе, их можно найти в микроорганизмах, животных клетках. Особенно часто встречаются различные производные хроменов у высших растений, таких как Leguminosae, Thymelaeaceae, Apiaceae, Asteraceae и Rutaceae. Бензопираноны привлекают внимание благодаря своей противовирусной, противоопухолевой активности, а также возможности ингибирования ВИЧ-1 протеазы. Они проявляют антихолинергические и антипсихотические свойства, также используются в качестве перестраиваемых лазеров на красителях, пищевых добавках и встречаются в ароматизаторах.

В связи с тем, что превращения, в частности – галогенирование, несимметричных 1,5-дикетонов, содержащих хромен-2-оновый фрагмент, открывает большие возможности для дальнейшей модификации и получения новых, ранее неизвестных соединений с полезными свойствами, **целью** настоящей работы исследование реакции бромирования 9-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-ксантен-1-она.

При выполнении данной работы были поставлены следующие задачи:

1. Поиск условий бромирования сложнопостроенного полиоксосоединения, сочетающего в своей структуре 2*H*-хромен-2-оновый и гидроксантеновый фрагменты.

2. Установление структуры вновь полученных полигетеросистем методами ЯМР спектроскопии.

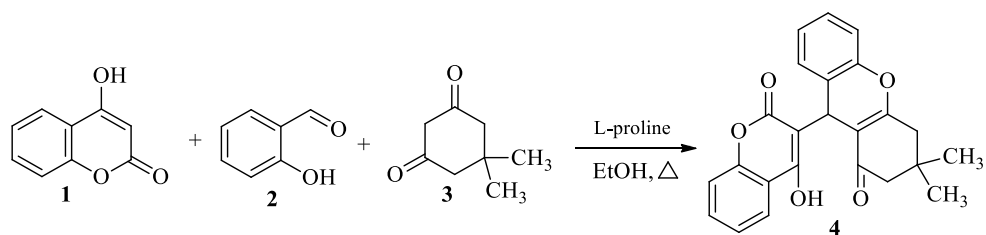
### Основное содержание работы

В последние годы вырос интерес к химии 1,5- дикетонов, представляющих огромную важность для органического синтеза. Однако, методика бромирования полигетереатомных циклических систем, состоящих из 2*H*-хромен-2-онового и гидроксантенового фрагментов, не представлена в публикациях, что весьма не оправдано, ввиду наличия фармакофорных свойств, обладающих широким спектром биологической активности.

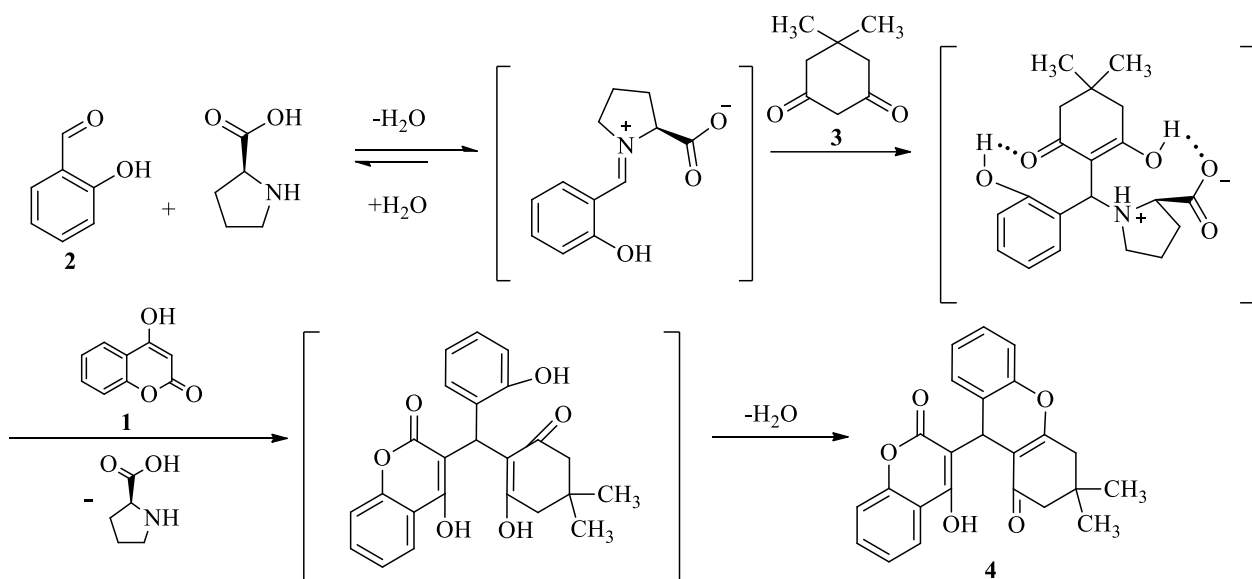
Исследования в области сложнопостроенных оксосоединений с 1,5- расположением карбонильных групп способствуют развитию теоретической и экспериментальной химии полиоксосоединений и направленному поиску практически полезных веществ.

#### Синтез исходного 9-(4-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-1-она

9-(4-Гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-1-он (**4**) получается в результате многокомпонентного одnoreакторного превращения с участием 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она (**1**), димедона (**3**) с салициловым альдегидом (**2**) в присутствии каталитических количеств L-пролина.



Согласно теоретическим представлениям первоначально катализатор взаимодействует с молекулой салицилового альдегида (2), что приводит к промежуточному комплексу – соли Шиффа, которая взаимодействует с димедоном (3), образуя структуру, стабилизированную водородными связями. Далее происходит нуклеофильная атака комплекса хроменом (1) с отщеплением катализатора и последующим формированием тетрагидроксантенонового фрагмента.

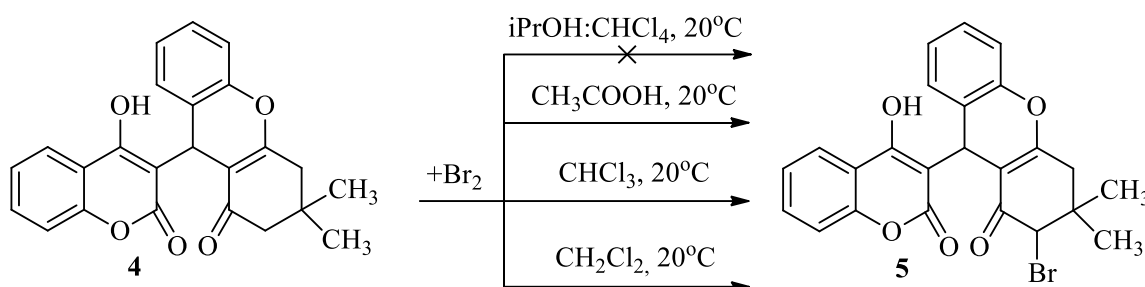


### Бромирование 9-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-ксантен-1-она

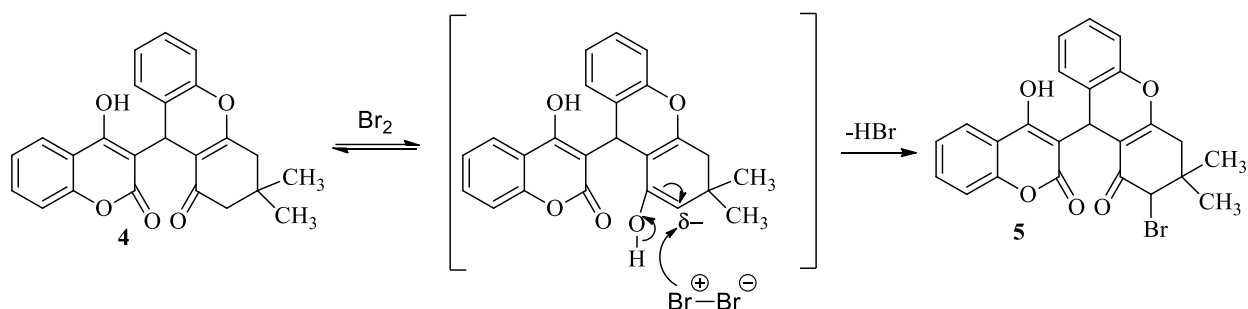
В соответствии с целью настоящей работы нами впервые проведена реакция бромирования 9-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-ксантен-1-она (4) в различных условиях.

Исходя из литературных данных была предпринята попытка проведения ее в хлороформе. В результате взаимодействия был выделен 2-бром-9-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-ксантен-1-она (5) с выходом 42%. Далее с целью изучения возможности протекания реакции в других условиях и подбора растворителя для увеличения выхода продукта, хлороформ был заменен на растворители с различной полярностью и кислотностью, такие как уксусная кислота, дихлорметан, а также смесь изопропанола с тетрахлорметаном в

соотношении 4:1. Было установлено, что реакция галогенирования с субстрата (4) в присутствии уксусной кислоты, хлороформа и дихлорметана имеет общий характер. Продуктом является 2-бром-9-(4-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-1-он (5). Стоит отметить, что в смеси изопропанола с тетрахлорметаном по истечению 72 часов не обнаруживалось образование продукта.



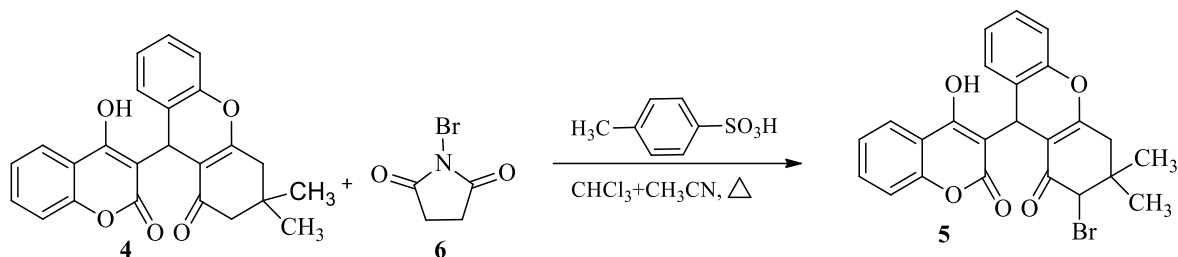
Предполагаемый механизм реакции галогенирования можно представить через енолизацию димедонильного фрагмента с последующей атакой енольной кратной связи поляризованной молекулой брома.



В литературе широко представлен вариант бромирования кетонов мягкими селективными агентами, такими как, например, *N*-бромсукцинимид. Он позволяет провести галогенирование только в одно положение, в отличие от известной многовариантности галогенирования молекулярным бромом, при котором возможно образование побочных продуктов полибромирования.

Так, взаимодействием исходного дикетона (4) с эквимольным количеством *N*-бромсукцинимида (6) в смеси хлороформа и ацетонитрила в соотношении (25:5) с добавлением паратолуолсульфокислоты в качестве катализатора был также получен вышеприведенный продукт

монобромирования - 2-бром-9-(4-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-1-он (**5**).



Для установления структуры соединения (**5**) были записаны его ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (рис. 1), в котором наблюдается ряд сигналов, описывающих выше представленное соединение. Так, при 10.54 м.д. расположен сигнал протона гидроксильной группы хроменонового гетерокольца, в области 7.04-8.00 м.д. находятся сигналы восьми ароматических протонов, синглет при 5.05 м.д. принадлежит протону при узлом третичном атоме углерода. Сигнал при 4.68 м.д. относится к протону при галогенированном атоме углерода в  $\alpha$ -положении к карбонильной группе димедонильного фрагмента. Два дублета, характерные для спиновых систем АВ при 2.76 м.д. и 2.27 м.д. отвечают за метиленовое звено, две метильные группы проявляются в виде синглетов при 1.31 и 1.19 м.д. Следует отметить, что галогенкетон, полученный данным методом, характеризуется наивысшей чистотой и простотой выделения.

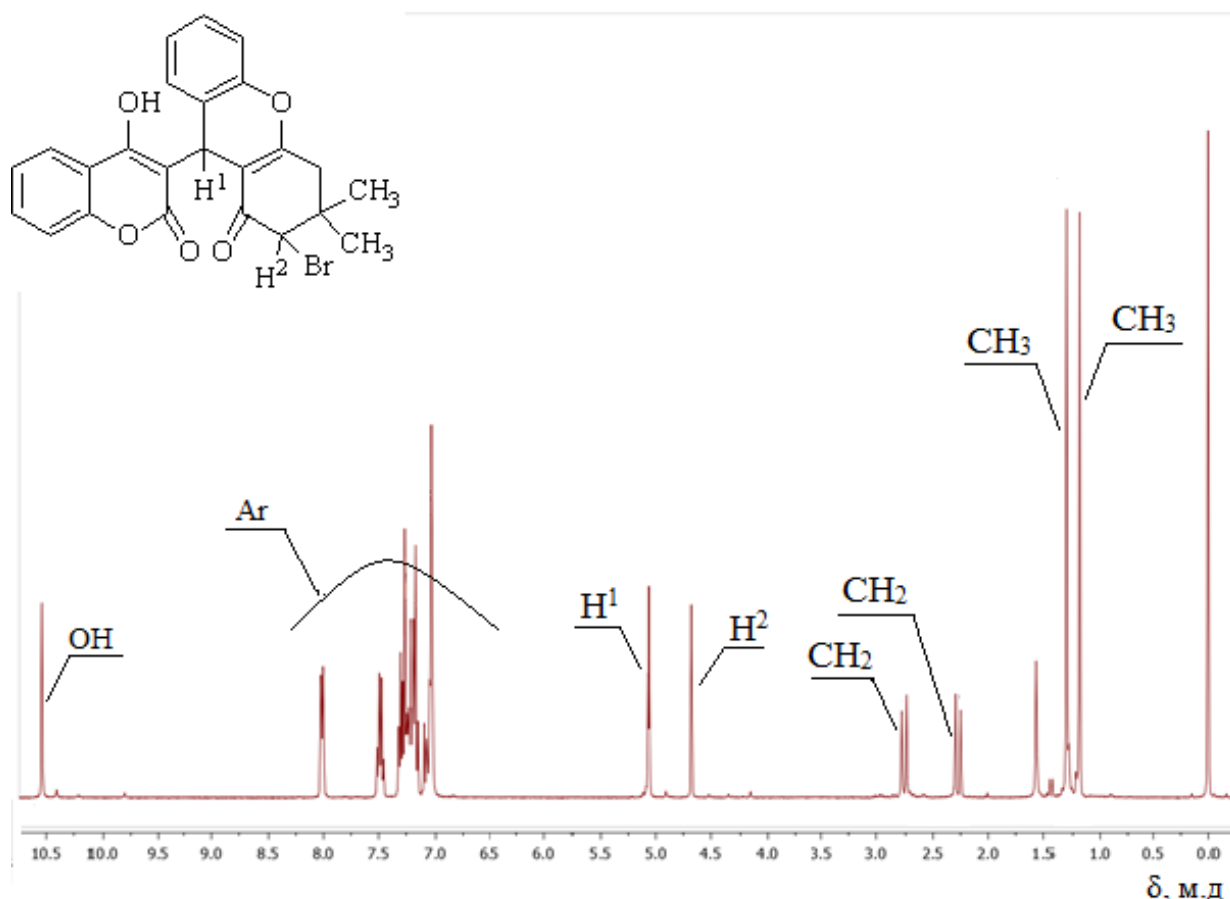
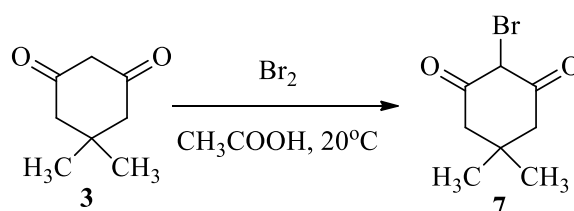


Рис. 1 ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 2-бром -9-(4-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-1-она (**5**) ( $\text{CDCl}_3$ )

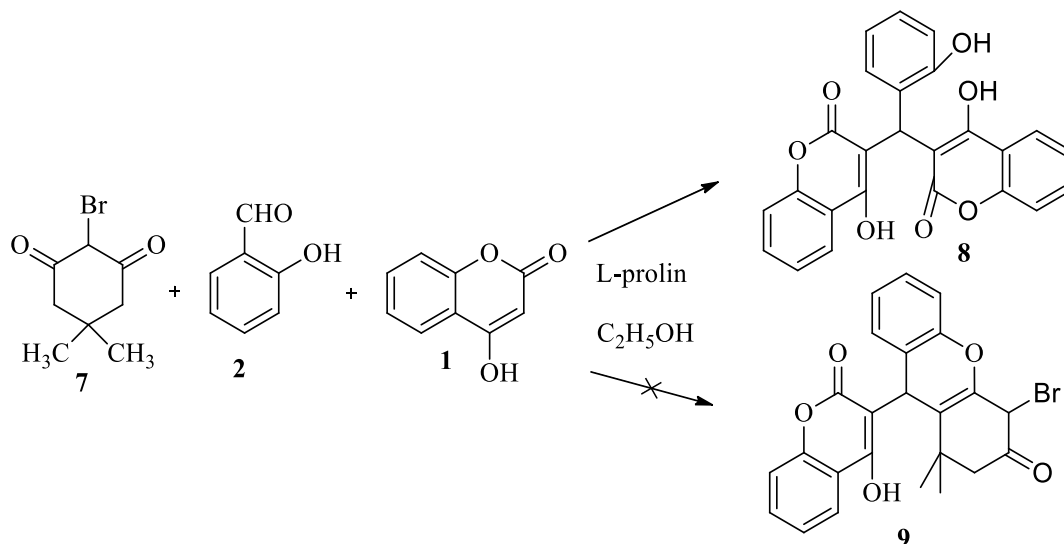
**Синтез изомера 2-бром-9-(4-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-1-она**

Далее, с целью расширения ряда галогенксантенонов был предложен постадийный синтез соединения, изомерного уже имеющемуся продукту (**5**). Так, первой ступенью являлось бромирование димедона (**3**) по известной методике в уксусной кислоте, в результате чего был выделен 2-бром-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (**7**) с выходом 88%.



По вышеописанной методике, по которой был получен хроменоксантен (**4**), нами была осуществлена попытка синтеза изомера бромзамещенного

продукта (9). Предполагалось, что в связи с присутствием брома во втором положении молекулы димедона, образующийся в результате бромзамещенный продукт-изомер соединения (5) будет содержать галоген при С-4 димедонильного алицикла.



Однако, по прошествии реакции был выделен продукт, спектральные характеристики которого не соответствовали предполагаемому 4-бром-9-(4-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)-1,1-диметил-1,2,4,9-тетрагидро-3*H*-ксантен-3-ону (9). Так, в ЯМР<sup>1</sup>H спектре (рис. 2) наблюдались сигналы двенадцати ароматических протонов вместо восьми в области 7.10 - 8.06 м.д., синглет, отнесенный нами к метиновому протону, расположен при 6.01 м.д., сигнал при 11.44 м.д., соответствующий гидроксильной группе, имел интегральную интенсивность в два протона, также в спектре наблюдались малоинтенсивные сигналы, принадлежащие бромзамещенному димедону, не вступившему в реакцию. Исходя из полученных данных сделан вывод, что продуктом реакции является 3,3'-((2-гидроксифенил)метилен)бис(4-гидрокси-2*H*-хромен-2-он) (8), полученный в результате взаимодействия промежуточной соли Шиффа с двумя молекулами 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она (1).



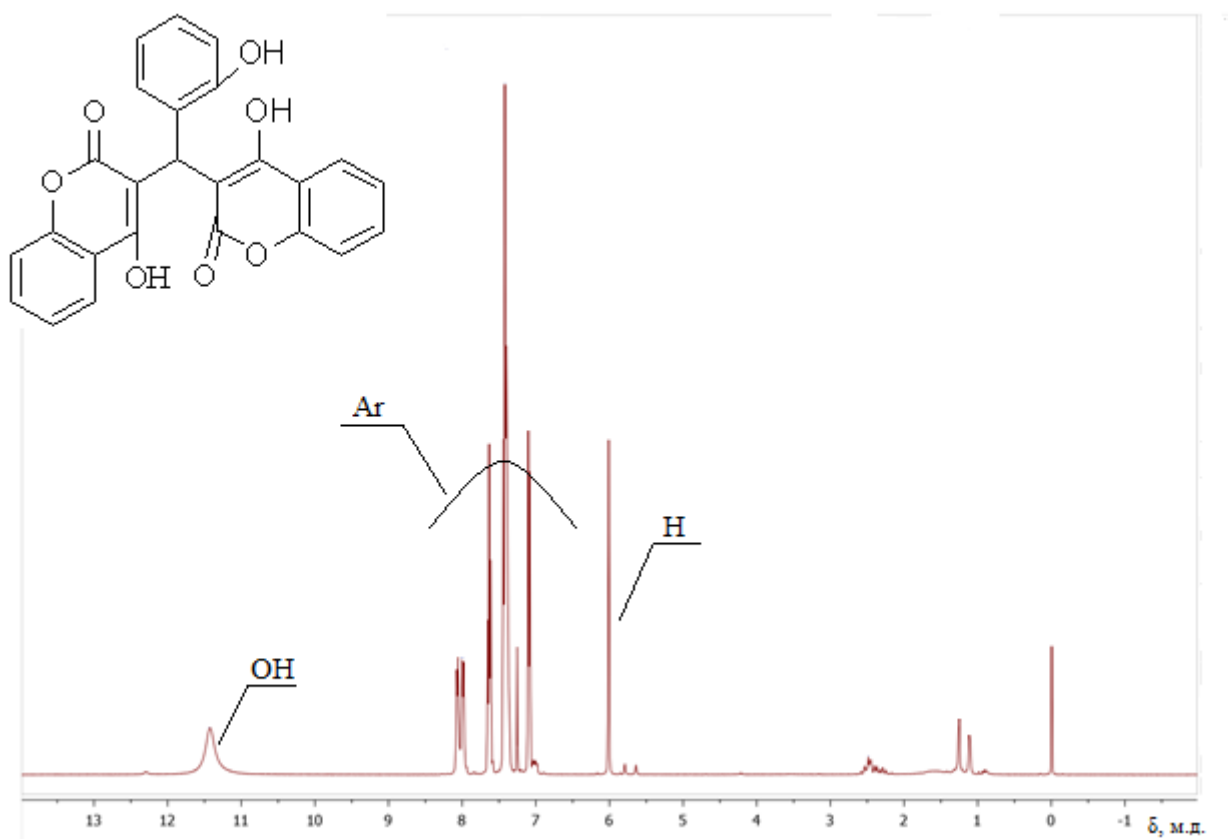


Рис. 2 ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 3,3'-((2-гидроксифенил)метилен)бис(4-гидрокси-2H-хромен-2-она (**8**)) ( $\text{CDCl}_3$ )

## ВЫВОДЫ

1. Впервые получен 2-бром-9-(4-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-1-он в результате бромирования 9-(4-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-1-она в хлороформе, дихлорметане, уксусной кислоте, а также при использовании в качестве бромирующего агента *N*-бромсукцинимиды.
2. Показано, что при трехкомпонентной реакции 2-бром-5,5-диметилциклогексан-1,3-диона, 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она, салицилового альдегида в присутствии *L*-пролина имеет место реакция конденсации 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она с салициловым альдегидом результатом чего является 3,3'-((2-гидроксифенил)метилен)бис(4-гидрокси-2*H*-хромен-2-он).
3. Строение синтезированных полигетеросистем подтверждено данными ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии.