

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

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

Кафедра органической и биорганической химии

**4-Хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегид в превращениях с N- и  
С-нуклеофильными реагентами**

**АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ**

Студентки 2 курса 251 группы

направления 04.04.01 – «Химия»

Институт химии

Бондарцовой Александры Сергеевны

Научный руководитель

д.х.н. профессор

\_\_\_\_\_

Федотова О.В.

Заведующий кафедрой

д.х.н. профессор

\_\_\_\_\_

Федотова О.В.

Саратов 2020 год

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность и цель работы.** В последние годы бурно развивается химия гетероциклических соединений, включающая в себя поиск и исследование новых методов построения гетероциклов.

2*H*-хромен-2-он (кумарин) и его производные привлекают значительное внимание со стороны химиков-органиков на протяжении многих десятилетий. Этот класс соединений имеет многообещающие перспективы, связанные со структурным разнообразием, которое варьируется от простых замещенных до полизамещенных конденсированных кумаринов.

2*H*-Хромен-2-оны относятся к классу флавоноидов и являются субъединицами многих фармацевтических препаратов, обладающих биологической активностью, связанной с их низкой токсичностью. В частности, 2*H*-хромен-2-оны важны в качестве фотохимиотерапевтических средств, которые используются для лечения кожных заболеваний. Каркас 2*H*-хромен-2-она присутствует у перспективных лекарственных препаратов, использующихся в качестве непептидных ингибиторов ВИЧ-протеазы, топоизомеразы и ингибиторов тирозинкиназы. Также производные 2*H*-хромен-2-она обладают противораковым действием, являются антиоксидантными, противотуберкулезными и противовирусными средствами.

В связи с этим **целью** данной работы явилось изучение поведения 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида в реакциях с различными N- и C-нуклеофильным реагентами.

**В задачи** исследования входило:

- разработка условий синтеза гибридных систем, содержащих 2*H*-хромен-2-оновый фрагмент;
- выяснение вероятных схем протекания изучаемых превращений;
- установление структуры вновь синтезированных соединений на основании комплексной оценки данных ЯМР спектроскопии;

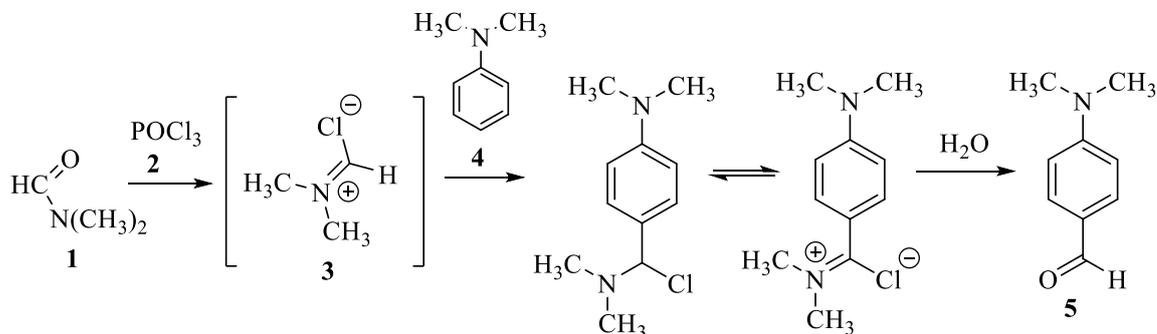
## Основное содержание работы

Анализ литературных данных показывает, что 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегид, выполняющий роль субстрата в синтезе сложнопостроенных гибридных систем, представляет колоссальный интерес для специалистов разного профиля как в фундаментальном, так и в прикладном аспекте.

Наличие нескольких реакционных центров в данной структуре обуславливает синтетическую ценность 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида. Несмотря на это, исследование его химических свойств и биологической значимости ограничены и мало представлены в периодической печати, что является значительным упущением.

### 1. Синтез 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида

Классическая реакция Вильсмейера-Хаака представляет собой взаимодействие диметилформамида (**1**) с оксихлоридом фосфора (**2**) и *N,N*-диметиланилина (**4**) для получения ароматического альдегида (**5**).

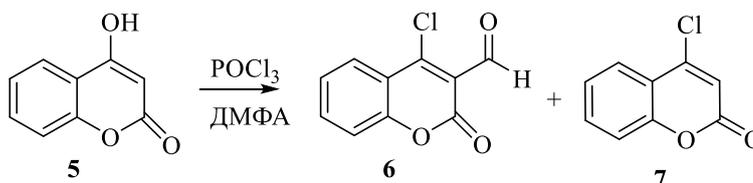


Эту реакцию можно рассматривать как способ введения карбонильной группы как в ароматические, так и в алициклические структуры. Роль катализатора (кислоты Льюиса) выполняет хлороокись фосфора (POCl<sub>3</sub>) (**2**), а ДМФА (**1**) служит и реагентом, и растворителем. Электрофильной частицей в данном случае является иминиевая соль (**3**) - продукт взаимодействия хлорокиси фосфора и диметилформамида.

Впервые в 1989 году немецкими исследователями был предложен простой и удобный метод синтеза 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида

реакцией Вильсмейера-Хаака 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она и системы ДМФА-POCl<sub>3</sub>.

Исходя из литературы, результатом данной реакции является не только целевой 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегид (**6**), но может возникать продукт (**7**) нуклеофильного замещения по енолизированной гидроксильной группе при C<sub>4</sub> исходного субстрата (**5**).



Однако, нами был получен лишь 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегид по известной методике с выходом 75%, выделить формильное производное с сохранением гидроксильной группы при C<sub>4</sub> не удалось. Полученные физико-химические характеристики для соединения (**1**) согласуются с литературными данными.

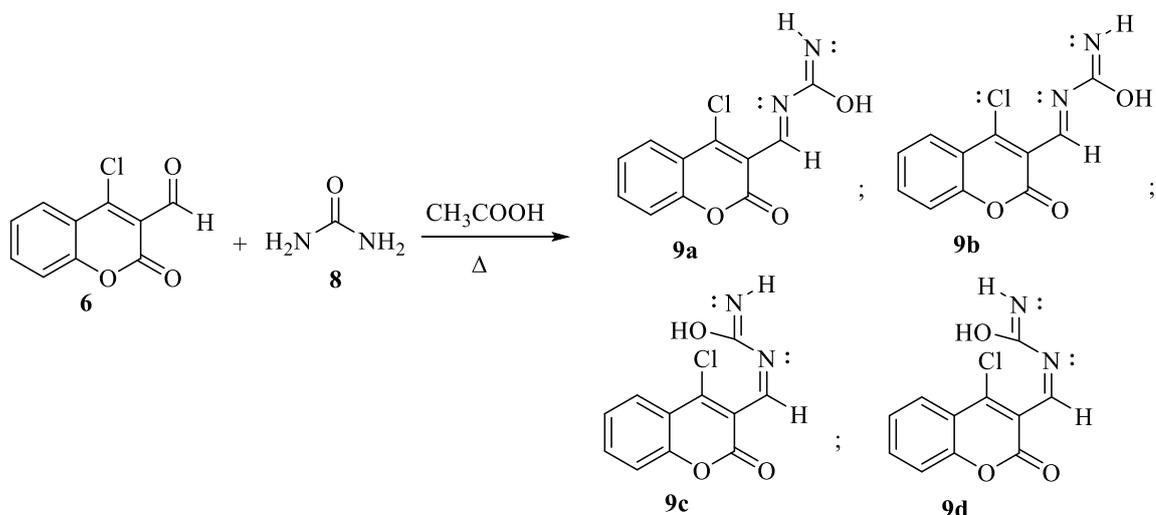
В ходе взаимодействия 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида с нуклеофильными реагентами происходит образование новых гибридных систем, содержащих такие фармакофорные фрагменты, как пиразольный, пиримидиновый, хинолиновый и т.д., что значительно расширяет спектр практического применения продуктов.

## 2. Взаимодействие 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида с N- и C- нуклеофильными реагентами

В ходе работы выявлено, что реакция 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида и (тио)карбамидов в условиях двухкомпонентной реакции при термической активации реакционной смеси не сопровождается образованием пиримидиновых структур.

Установлено, что при кипячении эквимольной смеси 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида (**6**) и мочевины (**8**) в ледяной уксусной кислоте возникает продукт нуклеофильного присоединения мочевины по карбонильной группе субстрата (**6**) с образованием ранее неизвестной

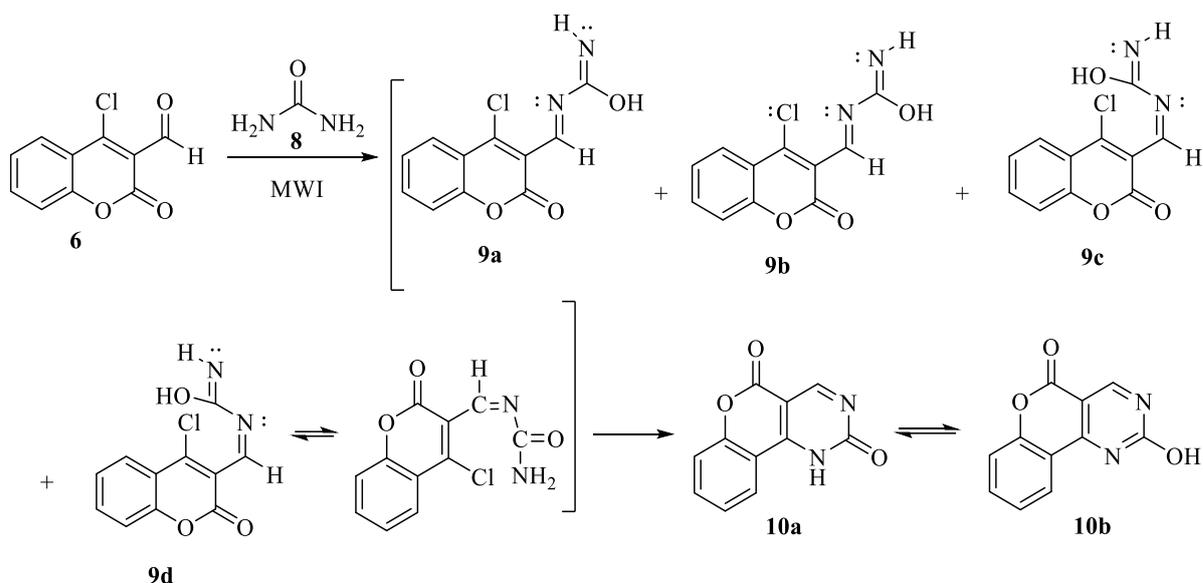
структуры *N*-((4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)метилен)карбамидовой кислоты (**9**).



Использование микроволнового излучения в органическом синтезе позволяет сокращать время протекания превращений и добиваться повышения селективности и выходов целевых продуктов. Это обусловлено как специфичностью разогрева реакционной смеси под действием микроволн, так и активацией реакционных центров за счет электронного возбуждения излучением.

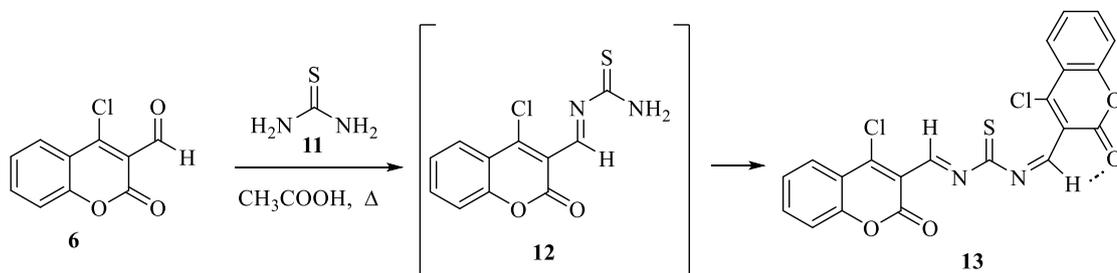
Нами впервые исследовано взаимодействие 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида с мочевиной в ледяной уксусной кислоте под действием микроволнового облучения.

Так, установлено, что образование гибридной системы 2-гидрокси-5*H*-хромено[4,3-*d*]пиримид-5-она (**10**), вероятно, происходит в две стадии: на первой стадии наблюдается атака аминогруппой карбамида (**8**) альдегидной группы 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида (**6**), а вторая стадия сопровождается нуклеофильным замещением атома хлора при C<sub>4</sub> гетероцикла со второй аминогруппой фрагмента мочевины.



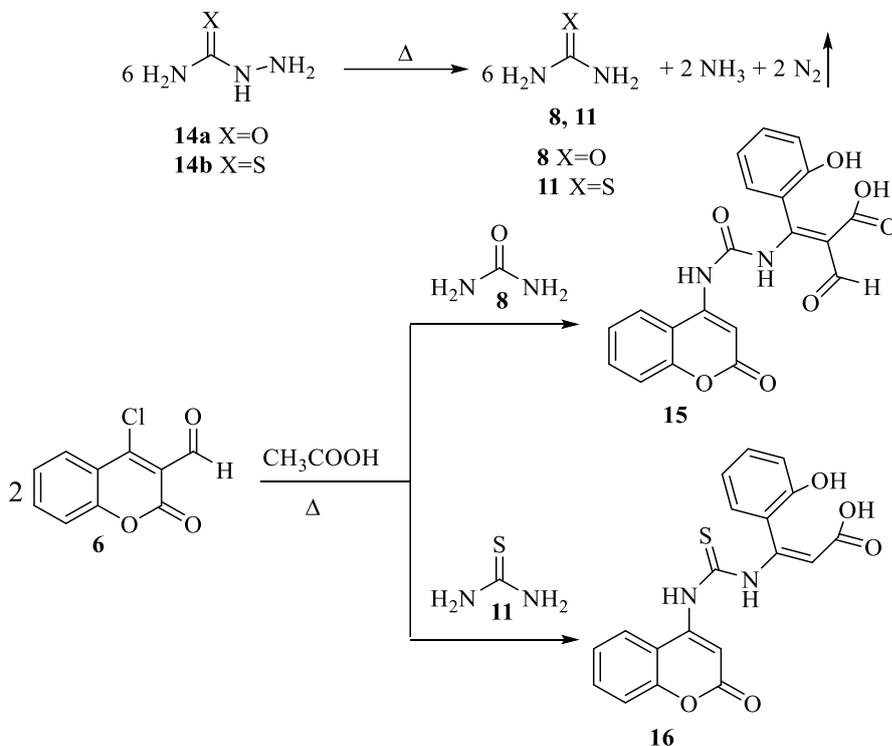
При введении в исследуемую реакцию в качестве азакомпоненты тиомочевины в поведении субстратов при термической активации сохраняется тенденция не образовывать циклическую пиримидиновую систему.

Таким образом, в данном случае наблюдается превращение нуклеофильного реагента (**11**) по карбонильной группе субстрата с образованием промежуточного соединения (**12**), которое далее реагирует со второй молекулой 4-хлор-2-оксо-2H-хромен-3-карбальдегида (**6**) за счет свободной тиоамидной группы, с образованием димерной системы 1,3-бис((*E*)-(4-хлор-2-оксо-2H-хромен-3-ил)метил)ен)тиомочевины (**13**). Это можно объяснить более высокой нуклеофильностью тиомочевины по сравнению с ее O-аналогом.



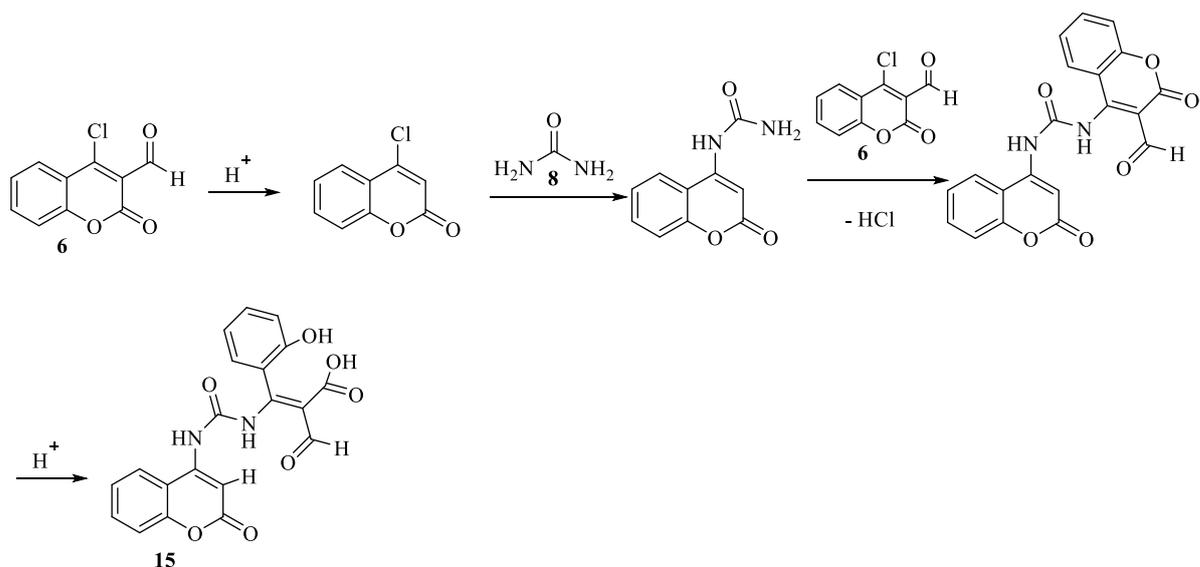
В продолжение исследований синтетических возможностей 4-хлор-2-оксо-2H-хромен-3-карбальдегида в азануклеофильных превращениях нами осуществлены двухкомпонентные реакции субстрата с (тио)семикарбазидами при термической активации реакционной смеси.

В ходе исследований выявлено, что азакомпоненты (**14a,b**) претерпевают распад при термоллизе с образованием соответствующих карбамидов и аммиака. Образованные *in situ* карбамиды (**8, 11**) реагируют с 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегидом (**6**), через нуклеофильное замещение атома хлора при положении С<sub>4</sub>.



Подобный ход превращений объясняется основностью среды из-за выделившегося аммиака, что способствует раскрытию второго лактонного кольца с формированием (*E*)-2-формил-3-(2-гидроксифенил)-3-(2-оксо-2*H*-хромен-4-ил)уреидо)акриловой кислоты (**15**) – продукт реакции с семикарбазидом и (*E*)-3-(2-гидроксифенил)-3-(3-(2-оксо-2*H*-хромен-4-ил)тиоуреидо)акриловая кислота (**16**) для его тиоаналога.

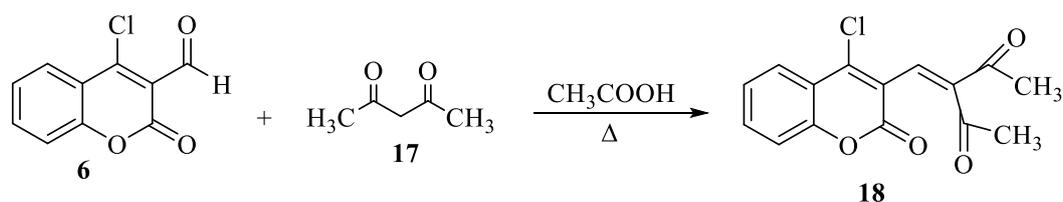
Предполагаемую схему образования соединений можно представить следующим образом на примере соединения (**15**).



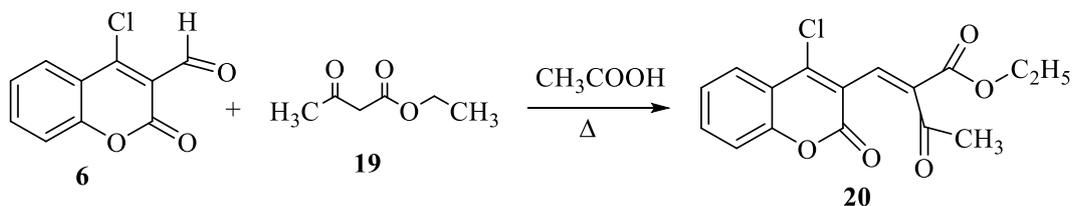
Замена *N*-бинуклеофильных реагентов на метиленактивные компоненты, дает возможность построения дополнительного *O*-гетерокольца в превращениях с изучаемым субстратом.

Нами впервые было изучено поведение 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида с такими 1,3-дикарбонильными соединениями, как ацетилацетон и этилацетоацетат.

Так, взаимодействие 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида (**6**) с ацетилацетоном (**17**) при кипячении в ледяной уксусной кислоты протекает через конденсацию Кневенагеля с формированием 3-((4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)метилен)пентен-2,4-диона (**18**).



Аналогичная картина наблюдается при использовании такого *S*-нуклеофильного реагента, как этилацетоацетат (**19**) с образованием этил (*E*)-2-((4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)метилен)-3-оксобутаноата (**20**).



Строение полученных структур установлено на основании данных ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии с привлечением методов гетероядерной корреляционной спектроскопии HMBC и HSQC.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что в реакциях 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида с (тио)мочевинами имеет место нуклеофильное присоединение по альдегидной группе субстрата. Превращения с (тио)семикарбазидами сопровождаются нуклеофильным замещением атома хлора при С<sub>4</sub> атоме и деформированием.
2. Выявлена закономерность поведения 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида с различными С-нуклеофилами, а именно образование  $\alpha,\beta$ -непредельных соединений в качестве продуктов, в случае взаимодействия с ацетилацетоном и этилацетоацетатом.