

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**Превращения хроменил(бензо)ксантенонов с электрофильными и
нуклеофильными реагентами**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Королева Константин Владимирович

Научный руководитель

д.х.н., профессор

О.В. Федотова

Зав. кафедрой

д.х.н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2021

Актуальность и цель работы. Соединения, содержащие 2Н-хромен-2-оновое ядро (кумарины) представляются синтонами широкого ряда органических соединений, многие из которых находят применение в самых различных сферах человеческой жизни.

2Н-1-бензопиранон-2, его некоторые гидроксिलированные производные, содержащие в структуре бензольное кольцо, а также 4Н-изомеры обладают высокой реакционной способностью. Данные органические структуры являются природными соединениями, проявляющими антибактериальную, антиоксидантную, противоопухолевую и противоаллергическую активность. Особого внимания заслуживают отдельные представители данного класса соединений, обладающие анти-ВИЧ активностью.

В связи с тем, что перспективным направлением исследований является модификация 2Н-хромен-2-она и ввиду его высокой реакционной способности в положении С-3, целью настоящей работы явилось получение ранее не описанных замещенных 2-оксо-2Н-хроментетрагидро-1Н-ксантена и 2-оксо-2Н-хроментетрагидро-11Н-бензо[а]ксантен-11-она и изучение их превращений под действием нуклеофильных и электрофильных реагентов.

Для достижения поставленной цели в ходе работы были сформулированы и решены следующие задачи:

- осуществить синтез несимметрично построенных гибридных соединений - 2-оксо-2Н-хроментетрагидро-1Н-ксантена и 2-оксо-2Н-хроментетрагидро-11Н-бензо[а]ксантен-11-она, сочетающих в своей структуре 2Н-хромен-2-оновый и гидроксантеновый фрагменты;
- изучить реакционную способность полученного замещенного 2-оксо-2Н-хроментетрагидро-1Н-ксантена и его бензоаналога в превращениях с гидроклоридом гидроксиламина и пропионовым ангидридом;

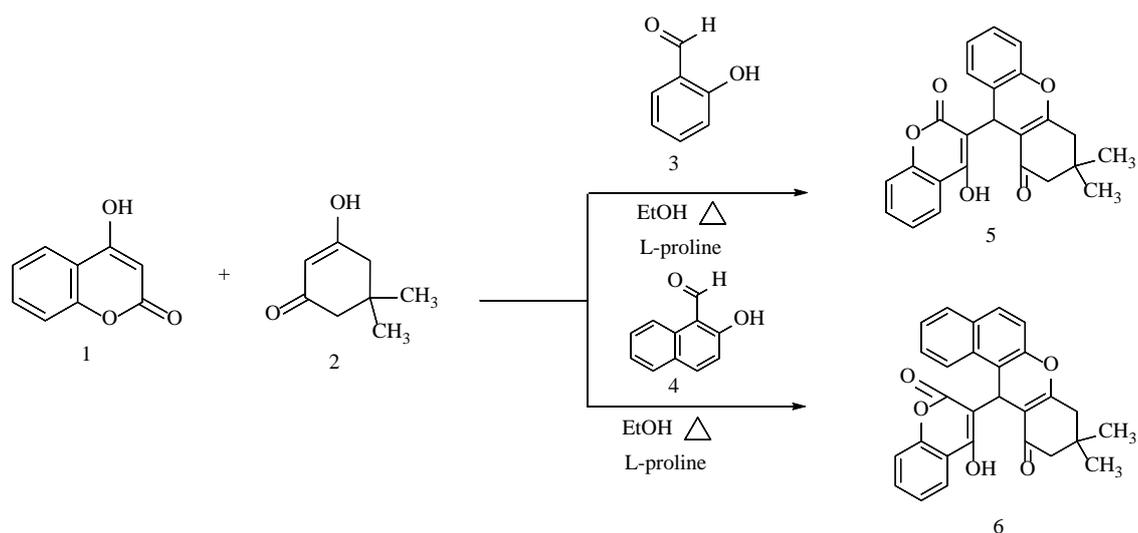
- установить структуру вновь полученных полигетеросистем методами ЯМР ^1H , ^{13}C , корреляционной HSQC, HMBC спектроскопии.

Основное содержание работы

Объекты наших исследований – соединения ряда кумарина, содержащие 2Н-хромен-2-оновое и тетрагидроксантеноновое ядро, в превращениях с нуклеофильными и электрофильными реагентами могут выступать в роли 1,5-дикарбонильных соединений.

Исследование 1,5-дикетонов является одним из актуальных направлений, в частности использование их как субстратов для нуклеофильных и электрофильных превращений. 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 также 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-она и 12-(4гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-9,9-диметил-8,9,10,12-тетрагидро-11Н-бензо[а]ксантен-11-она



По известной методике синтезирован ранее известный 9-(4-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-ксантен-1-он (**5**) и впервые получен 12-(4гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-9,9-диметил-8,9,10,12-тетрагидро-11Н-бензо[а]ксантен-11-он (**6**). Взаимодействие проводилось в one-pot режиме с использованием 3-гидрокси-5,5-диметилциклогексенона (**2**), 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она (**1**) с 2-гидроксибензальдегида (**3**) или 2-гидрокси-1-нафтальдегида (**4**) в случае соединения 85. Реакция ведется на протяжении 10-18 часов в среде этилового спирта с добавкой небольшого количества L-пролина, являющегося катализатором. Выход реакции составляет от 50 до 70%.

Строение ранее неизвестного 12-(4гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-9,9-диметил-8,9,10,12-тетрагидро-11Н-бензо[а]ксантен-11-она (**6**) подтверждается с использованием ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQS, HMBS спектроскопии. Так, в ЯМР ^1H спектре наблюдаются сигналы 10 ароматических протонов в области 7,10-8,10 м.д., идентифицируется характерный сигнал гидроксильной группы хроменонового фрагмента молекулы расположен при 11,17 м.д., при 5,66 м.д. обнаруживается сигнал метинового протона, в сильном поле при 2.42 и 2.70 м.д. проявляются мультиплеты магнитно-неэквивалентных протонов метиленовых звеньев, а

при 1,09 м.д. и 1,18 м.д. присутствуют 2 синглета метильных групп оксосоединения (6) (рис.1).

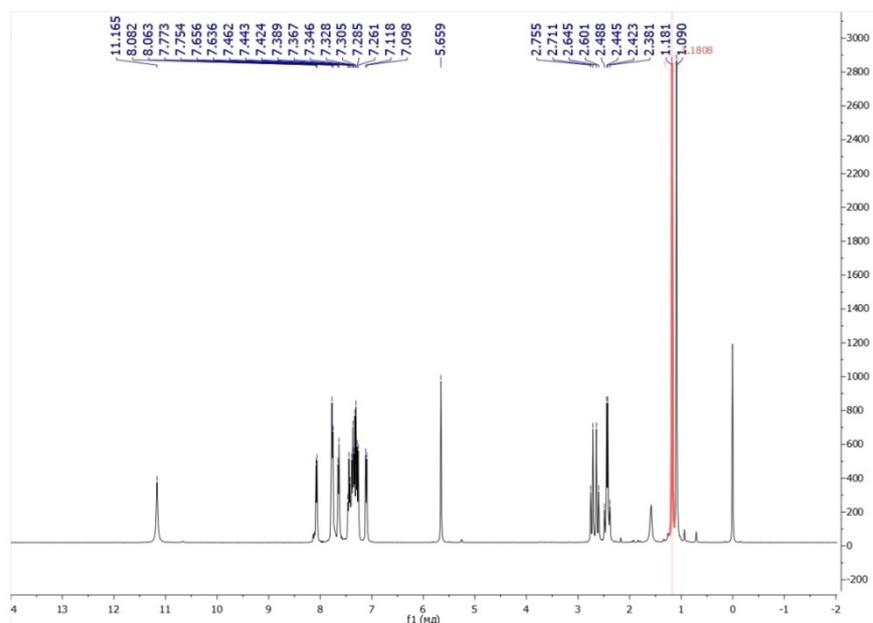
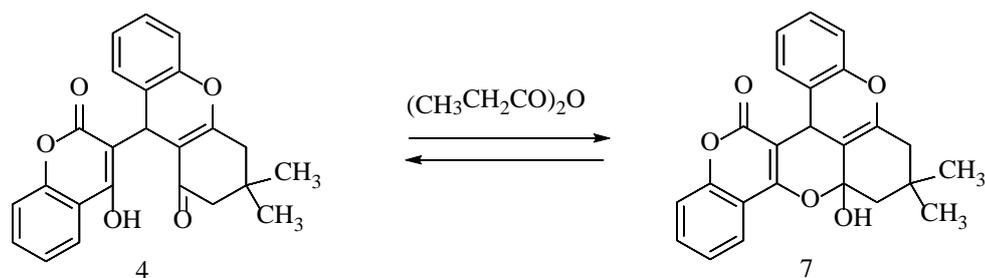


Рисунок 1. ЯМР ^1H спектр 12-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-9,9-диметил-8,9,10,12-тетрагидро-11H-бензо[a]ксантен-11-она (6), CDCl_3

О-циклизация 9-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-ксантен-1-она с пропионовым ангидридом

Ввиду наличия 1,5-диоксофрагмента в исходном субстрате - 9-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-ксантен-1-оне (4), была предположена возможность к его О-гетероциклизации и созданию дигидропирановых фрагментов. С целью изучения данной возможности нами было проведено взаимодействие соединения 4 с пропионовым ангидридом, в качестве циклизующего агента.



В ходе реакции выявлено, что в реакционной смеси по истечению 4 часов устанавливается равновесие между открытой формой **4** и полуацетальным продуктом 5а-гидрокси-7,7-диметил-5а,6,8,13b-тетрагидро-7Н,14Н-хромено[3',4':5,6]пирано[2,3,4-kl]ксантен-14-оном (**7**). Дальнейшее нагревание реакционной смеси не привело к смещению равновесия таутомерных форм, что не позволило получить чистый циклический продукт **7**. В результате была выделена смесь открытой **4** и полуацетальной формы **7**.

В ЯМР ¹H спектре смеси (рис. 2), помимо сигналов принадлежащих исходному оксосоединению **4**, обнаруживаются следующие сигналы: два синглета при 1.09 и 1.12 м.д. принадлежат двум метильным группам димедонильного фрагмента молекулы. Мультиплеты при 2.23 и 2.50 м.д. относятся к паре метиленовых звеньев, расположенных в димедонильном фрагменте. Метиновый протон обнаруживается в виде синглета при 5.19 м.д. Также наблюдается уширенный сигнал полуацетального гидроксила при 3.31 м.д. Сигнал метинового протона находится при 5.41 м.д. В области 7.0-8.00 м.д. располагаются мультиплеты восьми ароматических протонов молекулы.

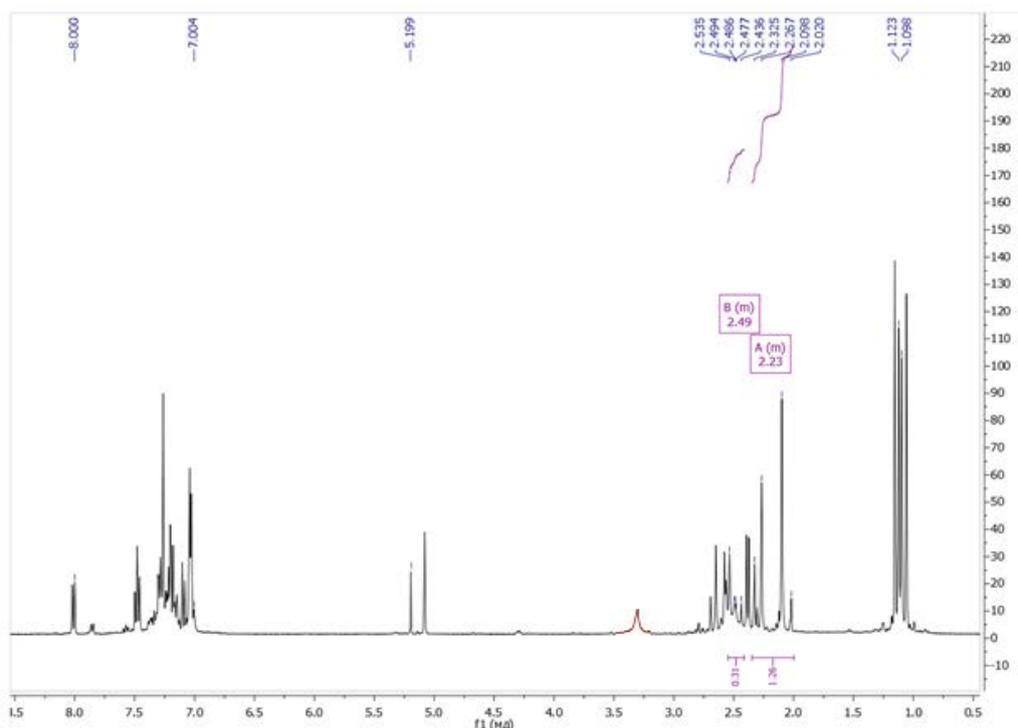
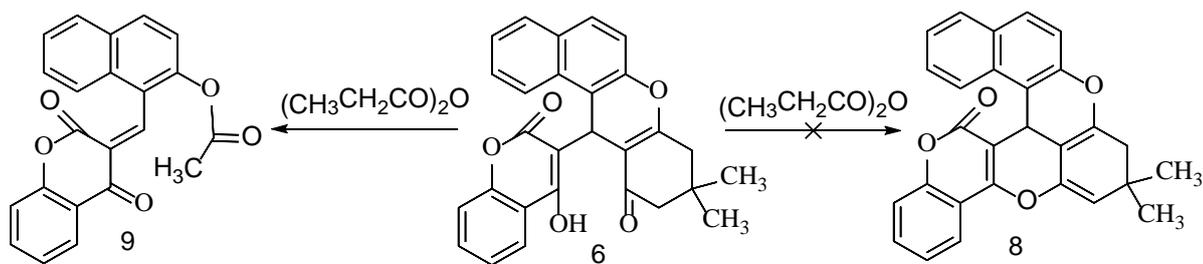


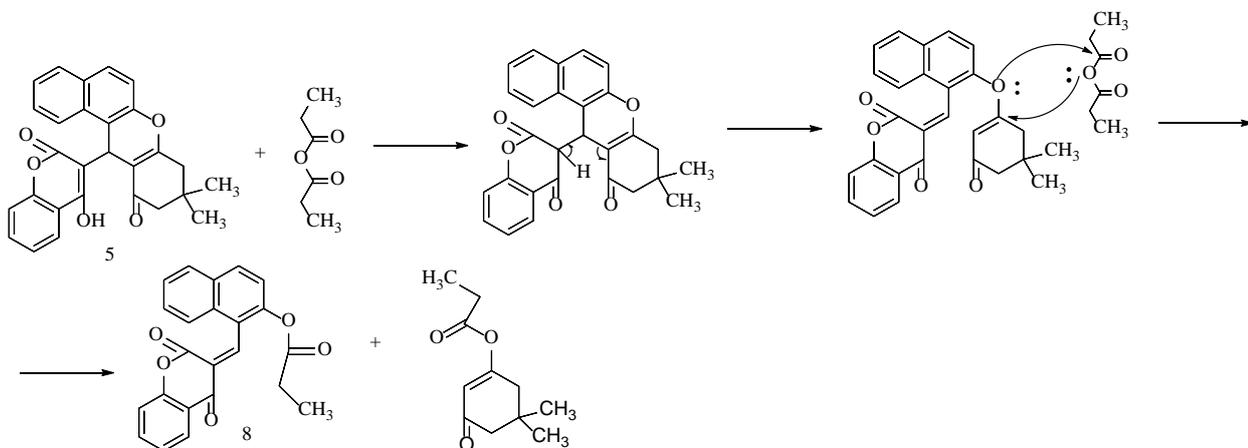
Рисунок 2. ЯМР ^1H спектр смеси 9-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-ксантен-1-она (84) и 5a-гидрокси-7,7-диметил-5a,6,8,13b-тетрагидро-7H,14H-храмено[3',4':5,6]пирано[2,3,4-kl]ксантен-14-она (7), CDCl_3

Гетероциклизация 12-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-9,9-диметил-8,9,10,12-тетрагидро-11H-бензо[a]ксантен-11-она

Ввиду наличия 1,5-диоксофрагмента, было решено проверить возможность O-гетероциклизации исходного соединения (5). При кипячении 12-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-9,9-диметил-8,9,10,12-тетрагидро-11H-бензо[a]ксантен-11-она (6) в пропионовый ангидриде получено вещество, спектральные характеристики которого не соответствовали предполагаемому 7,7-диметил-8,15с-дигидро-7H,16H-бензо[a]хромено[3',4':5,6]пирано[2,3,4-kl]ксантен-16-ону (8).



В данных условиях образуется пропионат 1-((2,4-диоксохроман-3-илиден)метил)нафтаден-2-ил (9). Первым этапом происходит ретроконденсация, с последующей атакой пропионового ангидрида по атому кислорода, ранее принадлежавшему к раскрывшемуся пирановому гетерокольцу. Это взаимодействие приводит к отщеплению ацилированной молекулы димедона и формированию пропионата 1-((2,4-диоксохроман-3-илиден)метил)нафтаден-2-ила (9).



Данное строение было подтверждено ЯМР ^1H спектроскопией. В спектре ЯМР ^1H в области 7.21-8.28 м.д. наблюдаются характерные сигналы 10 ароматических протонов, при 8.99 м.д. расположен синглет характерный для винильного протона α,β -непредельного фрагмента, в сильном поле при

2.04 м.д. зафиксирован синглет метильной группы ацетильного фрагмента

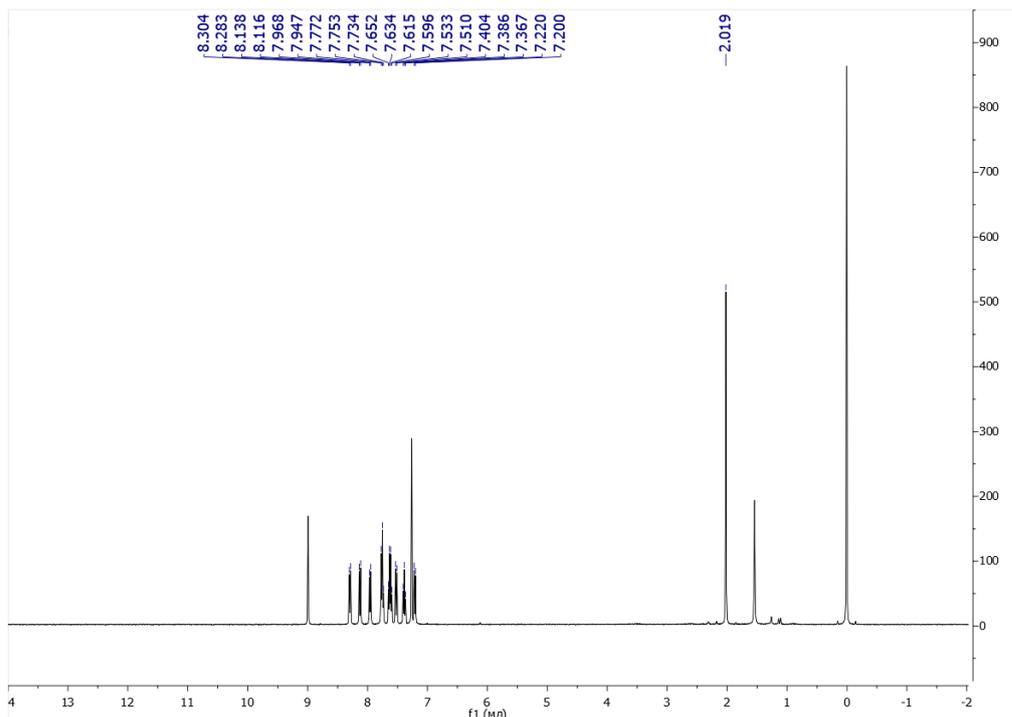


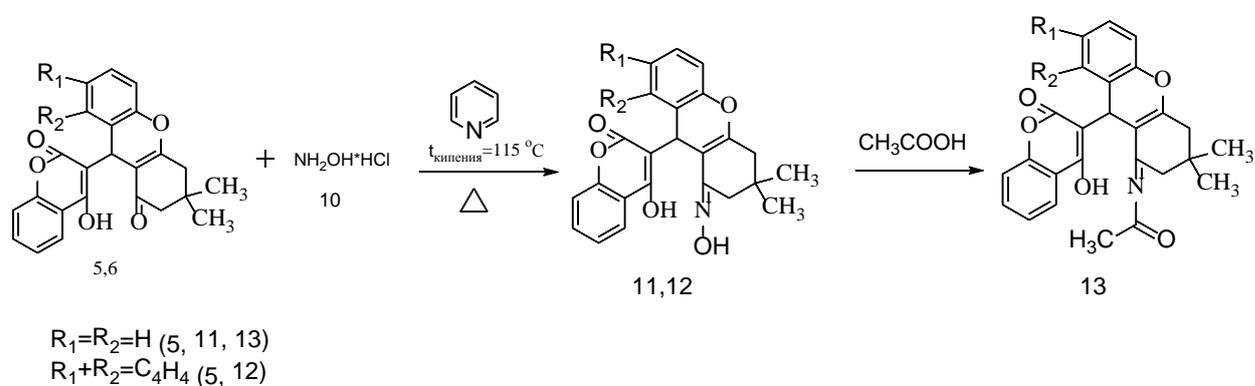
Рисунок 3. ЯМР ^1H спектр пропионат 1-((2,4-диоксохроман-3-илиден)метил)нафтаден-2-ила (88), CDCl_3

Нуклеофильные реакции (бензо)ксантенонов

Для изучения реакционной способности несимметричных оксосоединений (**5**, **6**) нами была проведено взаимодействие с нуклеофильным реагентом- гидроклоридом гидроксилamina.

Так, установлено, что при кипячении реагентов в пиридине реакция протекает, вероятно как нуклеофильное замещение по карбонильной функциональной группе димедонильного фрагмента на гидроксилamin с формированием 4-гидрокси-3-(1-(гидроксиимно)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-ксантен-9-ил)-2Н-хромен-2-она (**11** в случае использования в качестве исходного соединения 9-(4-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-ксантен-1-она (**5**), 4-гидрокси-3 - (11-

(гидроксиимино) - 9,9-диметил-8,10,11,12-тетрагидро-9Н-бензо[а]ксантен-12-ил)-2Н-хромен-2-она (**12**) в случае использования 12-(4-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)-9,9-диметил-8,9,10,12-тетрагидро-11Н-бензо[а]ксантен-11-она (**6**). Предполагается, что взаимодействие по второй оксофункции субстрата осложнено вследствие кето-енольной таутомерии. Вероятно, в данных условиях происходит енолизация 4-оксофрагмента хроменовой части исходного соединения, приводящая к дезактивации нуклеофильного центра.



При попытке перекристаллизации продукта (**11**) в уксусной кислоте из исходной смеси происходит ацилирование оксимного фрагмента молекулы, в ходе которого образуется 3-(1-(ацетоксиимино)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-ксантен-9-ил)-4-гидрокси-2Н-хромен-2-он (**13**).

Структура полученного соединения (**13**) была подтверждена ЯМР спектроскопией. В ЯМР 1H спектре проявляется уширенный сигнал 9,62 м.д. гидроксильной группы хроменового кольца, при 6,97-7,91 м.д. присутствуют сигналы 8 ароматических протонов молекулы, синглет метинового протона обнаружен при 5,03 м.д., сигнал двух метиленовых звеньев идентифицирован в сильном поле в области 2,32-2,74 м.д. При 1,00 и 1,14 м.д. обнаруживаются сигналы, подтверждающие наличие метиленовых звеньев в димедонильном фрагменте молекулы. Метильная группа ацильного фрагмента в виде мультиплета располагается при 2,12 м.д. (рис. 6).

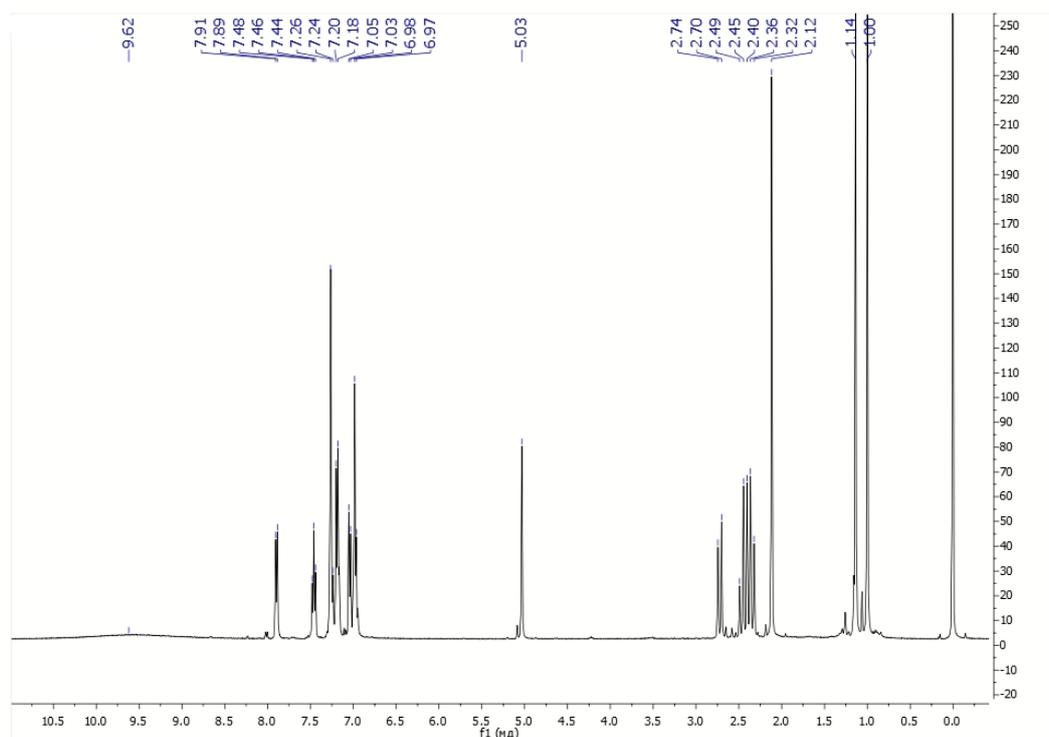


Рисунок 6. ЯМР ^1H спектр 3-(1-(ацетоксиимино)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-ксантен-9-ил)-4-гидрокси-2Н-хромен-2-она (**12**) (CDCl_3).

В ЯМР ^{13}C спектре соединения (**13**) исчезает сигнал углерода карбонильной группы при 201,37 м.д. и появляется новый сигнал при 157,45 м.д., принадлежащий углероду оксимного фрагмента, а также появляется сигнал углерода карбонила сложноэфирной группы при 177,37 м.д. (рис. 7)

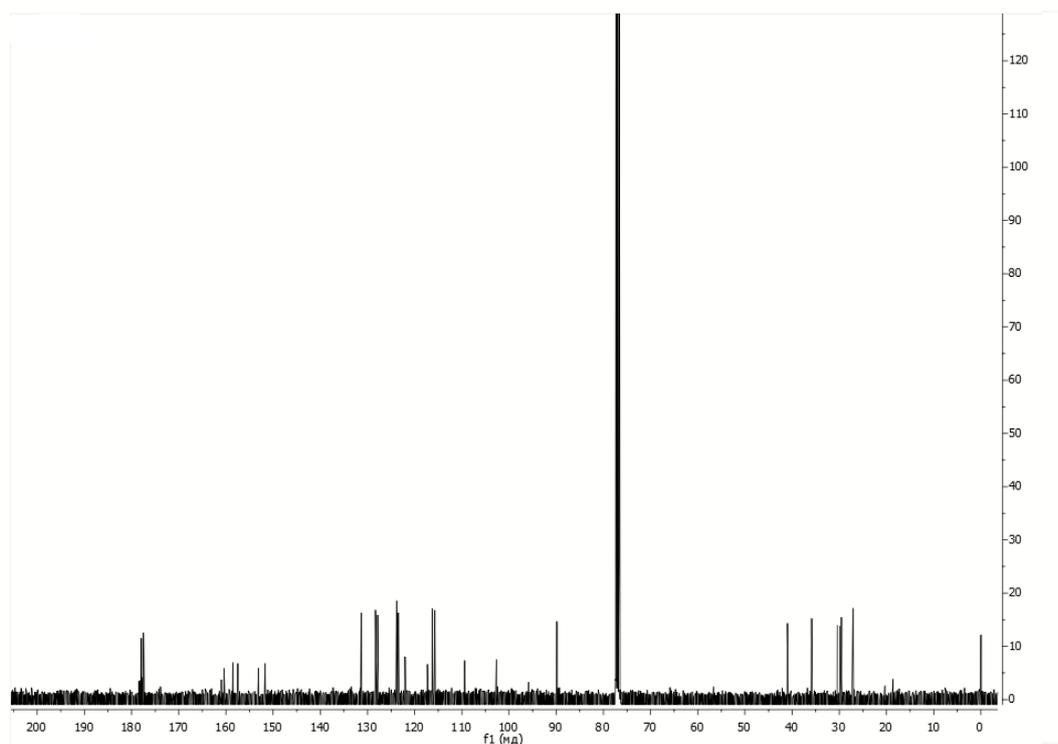


Рисунок 7. ЯМР ^{13}C спектр 3-(1-(ацетоксиимино)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-ксантен-9-ил)-4-гидрокси-2H-хромен-2-она (**13**) (CDCl_3).

Выводы

1. Осуществлен синтез известного 9-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-ксантен-1-она (5) и ранее неизвестного, надежно идентифицированного 12-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-9,9-диметил-8,9,10,12-тетрагидро-11H-бензо[а]ксантен-11-она (6).
2. Обнаружено сходство в химическом поведении 9-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-ксантен-1-он (5) и его бензоаналога (6), обусловленное присутствием в интермедиатах 1,5-диоксофрагмента, в превращениях с гидроксиламином солянокислым.
3. Показана возможность превращения с пропионовым ангидридом 9-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-ксантен-1-она (5) в продукт полуацетального строения - 5a-гидрокси-7,7-диметил-5a,6,8,13b-тетрагидро-7H,14H-хромено[3',4':5,6]пирано[2,3,4-kl]ксантен-14-он, а бензоаналога (6) в продукт отщепления димедонильного фрагмента с последующим ацилированием.
4. Установлена возможность дальнейшего ацилирования по гидроксиминному фрагменту 4-гидрокси-3-(1-(гидроксимино)-3,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-ксантен-9-ил)-2H-хромен-2-она.
5. Структура полученных соединений доказана методами ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии с использованием корреляционных методик HSQC, ¹H-¹³C НМВС.