

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биоорганической химии

**Реакции гетероциклизации и нуклеофильного замещения в ряду 4-
гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-
ил)(фенил)метил)-2Н-хромен-2-онов**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки IV курса 412 группы
направления 04.03.01 – «Химия»
Института химии

Наконечниковой Марины Геннадьевны

Научный руководитель
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Зав. кафедрой
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2021

Введение

В настоящее время быстрыми темпами развивается химия гетероциклических соединений. В частности, ведется поиск новых методов построения гетероциклов, которые будут обладать различными видами биологической активности.

Известно, что соединения, содержащие в своем составе 2Н-хромен-2-оновый фрагмент, обладают широким спектром биологической активности [1,2], являются перспективными субстратами многочисленных природных биологически активных соединений и синтетических лекарственных препаратов, применяемых в медицине в качестве противовирусных, антикоагулянтных, противомикробных, антиоксидантных и противоопухолевых препаратов [3-7], используются как метки для биологических исследований [8], флуоресцентные зонды, обладающие собственной флуоресценцией [9], и являются перспективными объектами для химической модификации, имеющие в своем составе 2Н-хроменоновый и другие гетероциклические фрагменты. В связи с этим, поиск новых путей синтеза новых гетеросистем является актуальной проблемой современной химии гетероциклических соединений.

Все это представляет огромный интерес для дальнейшего изучения данного класса соединений специалистами разного профиля.

В связи с вышесказанным, целью настоящей работы явилось изучение реакционной способности замещенных 2Н-хромен-2-онов.

В задачи исследования входило:

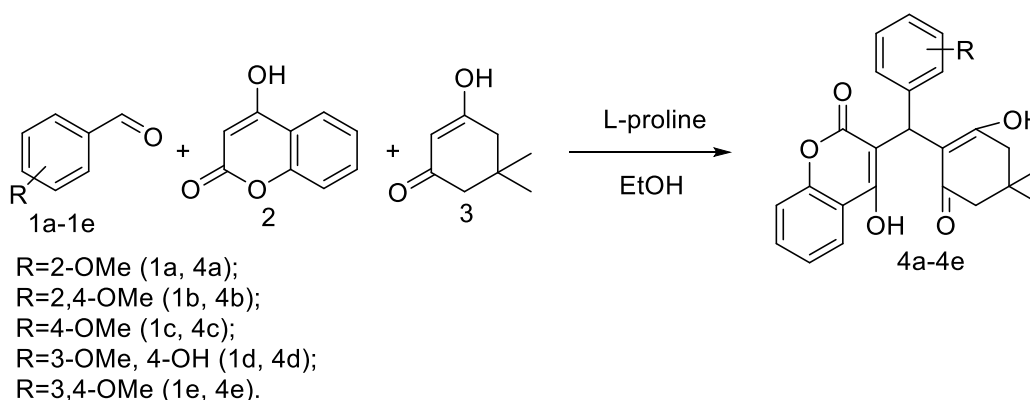
1. Синтез новых 1,5-дикетонов на основе 2Н-хромен-2-она.
2. Исследование поведения 1,5-дикетонов в нуклеофильных и электрофильных превращениях и реакциях гетероциклизации.
3. Изучение возможности построения гибридных полигетероциклических систем, включающих 2Н-хромен-2-оновый фрагмент.
4. Установление структуры вновь полученных соединений методами ЯМР ^1H , ^{13}C , корреляционной HSQC, HMBC спектроскопии.

Основное содержание работы

Известно, что хромоновый фрагмент входит в состав высокоактивных природных веществ, которые обладают противоопухолевой, противовоспалительной, противовирусной активностью [1-9]. Особый интерес представляют соединения замещенных 4-гидрокси-2Н-хромен-2-онов, которые являются перспективными соединениями для синтеза различных биологических активных гетероциклических соединений.

2.1 Синтез и реакционная способность 4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(арил)метил)-2Н-хромен-2-она

С целью изучения реакционной способности несимметричных 1,5-дикетонов, был получен ряд ранее неизвестных димедонилхроменонов взаимодействием замещенных ароматических альдегидов (1а-1е), 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она (2) и димедона (3). Превращение протекает путём кипячения исходных реагентов в этаноле, в присутствии L-пролина в качестве катализатора. В результате впервые были получены соединения, содержащие различные заместители в ароматическом кольце - 4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(арил)метил)-2Н-хромен-2-оны (4а-4е).



На примере продукта 4а проведено подтверждение строения методами ЯМР ¹Н спектроскопии. Так, в сильном поле ЯМР ¹Н спектра наблюдаются: сигнал, принадлежащий протонам эквивалентных метильных групп при 1,17 м.д., синглеты при 2,36 и 2,45 м.д., относящиеся к протонам двух метиленовых

звеньев димедонильного фрагмента. Метоксильная группа проявляется при 3,63 м.д., сигнал протона при узлом третичном атоме углерода расположен при 5,82 м.д. Сигналы восьми протонов двух ароматических колец расположены в области 6,83-7,99 м.д. В слабopольной области спектра находятся два уширенных синглета, принадлежащие двум протонам гидроксильных групп хроменонового и димедонильного фрагментов, их уширение, вероятно, вызвано образованием водородных связей (рис. 1). Спектры соединений 4b-4e аналогичны.

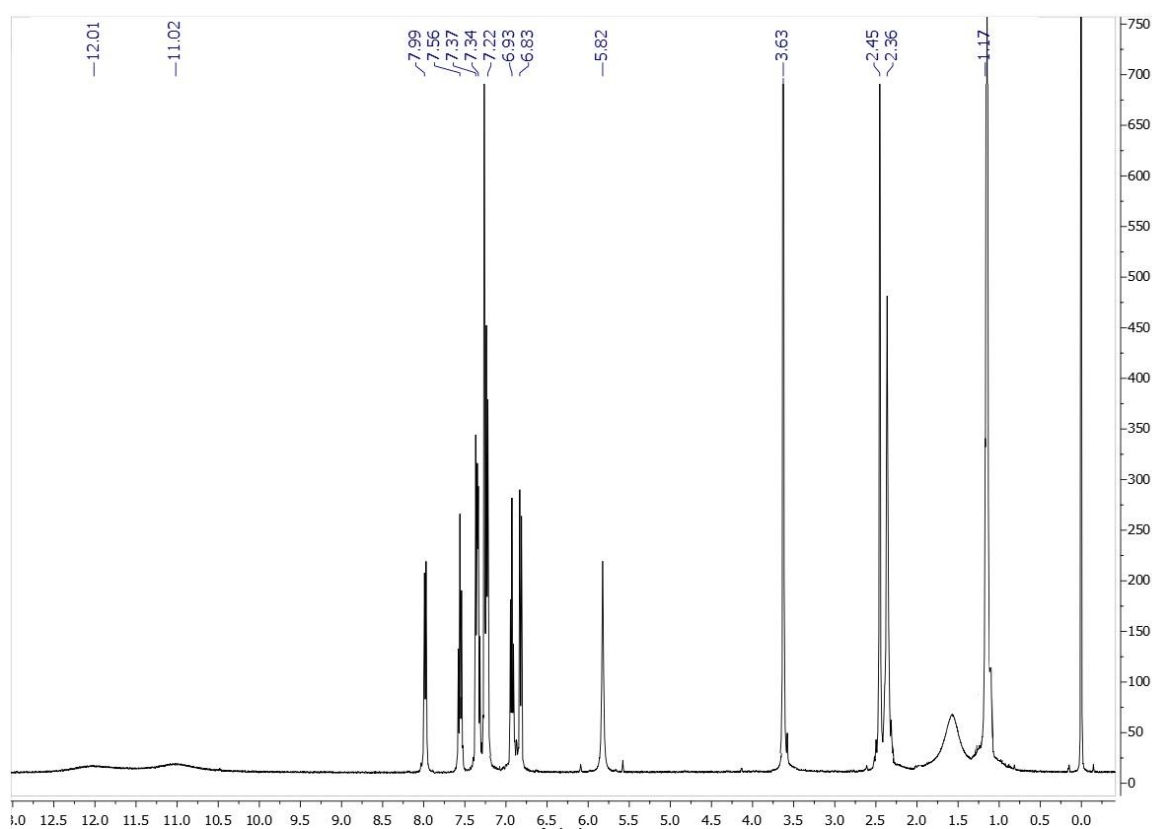
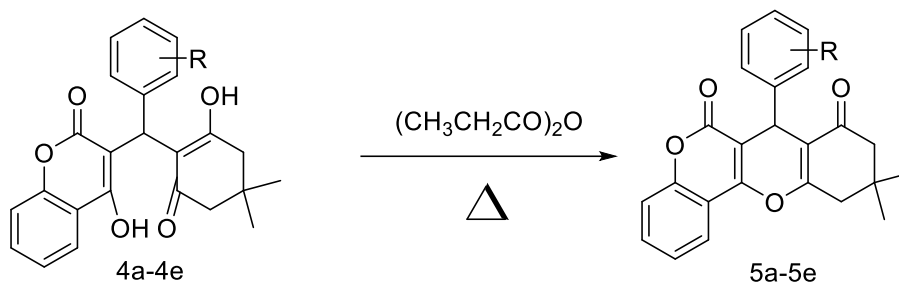


Рисунок 1. ЯМР ^1H спектр 4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(2-метоксифенил)метил)-2H-хромен-2-она (4a), CDCl_3

С целью изучения возможности гетероциклизации соединений (4a-4e) проведено взаимодействие с электрофильными и нуклеофильными агентами в различных условиях.

Показано, что в присутствии пропионового ангидрида имеет место O-гетероциклизация исходных оксосоединений (4a-4e). В результате реакции выделены 7-(2-метоксифенил)-10,10-диметил-7,9,10,11-тетрагидро-6H,8H-хромено[4,3-b]хромен-6,8-дионы (5a-5e), строение которых подтверждается ЯМР ¹H спектроскопией.



R=2-OMe (4a, 5a);
 R=2,4-OMe (4b, 5b);
 R=4-OMe (4c, 5c);
 R=3-OMe, 4-OH (4d, 5d);
 R=3,4-OMe (4e, 5e).

В ЯМР ¹H соединения 5a следует отметить отсутствие сигналов гидроксильных групп, по сравнению с исходным соединением, смещение сигнала метинового протона в более сильнополюсную область – 5,04 м.д. Так, в связи с жесткой фиксацией димедонильного кольца проявляется магнитная неэквивалентность протонов метиленовых звеньев, в результате чего каждое из метиленовых звеньев отображается в спектре в виде дублета дублетов при 2,63 и 2,28 м.д.. Это объясняется фиксацией димедонильного кольца в результате чего его вращение вокруг простой С-С связи оказалось невозможным, что привело к возможности фиксации асимметричного пространственного строения фрагмента (рис. 2). Спектры соединений 5b- 5e аналогичны.

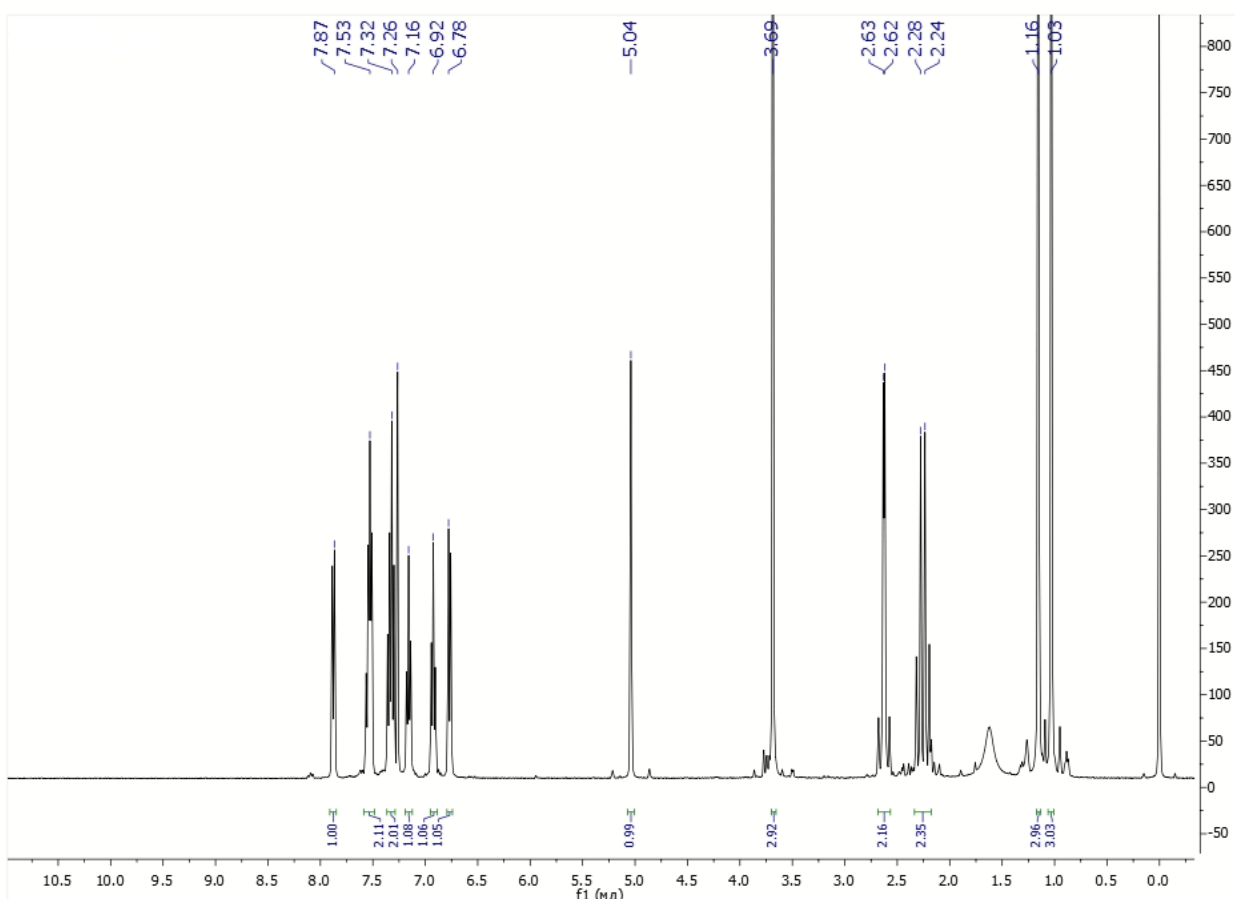
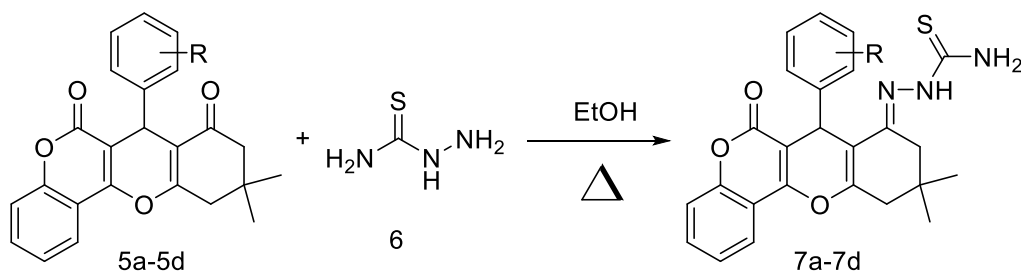


Рисунок 2. ЯМР ^1H спектр 7-(2-метоксифенил)-10,10-диметил-7,9,10,11-тетрагидро-6Н,8Н-хромено[4,3-б]хромен-6,8-дион (5a) (CDCl_3).

Для соединений (5a-5d) была проведена реакция с полинуклеофильным агентом тиосемикарбазидом (6). Результатом является получение 2-(7-(арил)-10,10-диметил-6-оксо-7,9,10,11-тетрагидро-6Н,8Н-хромено[4,3-б]хромен-8-илиден)гидразин-1-карботиоамидов (7a-7d).



R=2-OMe (5a, 7a);
 R=2,4-OMe (5b, 7b);
 R=4-OMe (5c, 7c);
 R=3-OMe, 4-OH (5d, 7d).

В ЯМР ^1H спектре 2-(7-(2-метоксифенил)-10,10-диметил-6-оксо-7,9,10,11-тетрагидро-6Н,8Н-хромено[4,3-*b*]хромен-8-илиден)гидразин-1-карботиоамида (7а) синглеты магнитнонеэквивалентных метильных групп отмечены при 1.03 и 1.17 м.д., дублет дублетов одного из метиленовых звеньев расположен при 2.13 и 2.21 (J = 18.8 Гц). Сигнал второго метиленового звена в виде синглета находится при 2.54 м.д. Синглет метоксигруппы отмечен при 3.96 м.д. Третичный протон проявляется в виде синглета при 5.48 м.д. Мультиплеты ароматических протонов отмечаются в области 6.84-7.84 м.д. Два протона тиоамидной группы расположены при 6.24 и 8.25 м.д., синглет NH протона находится при 8.52 м.д..

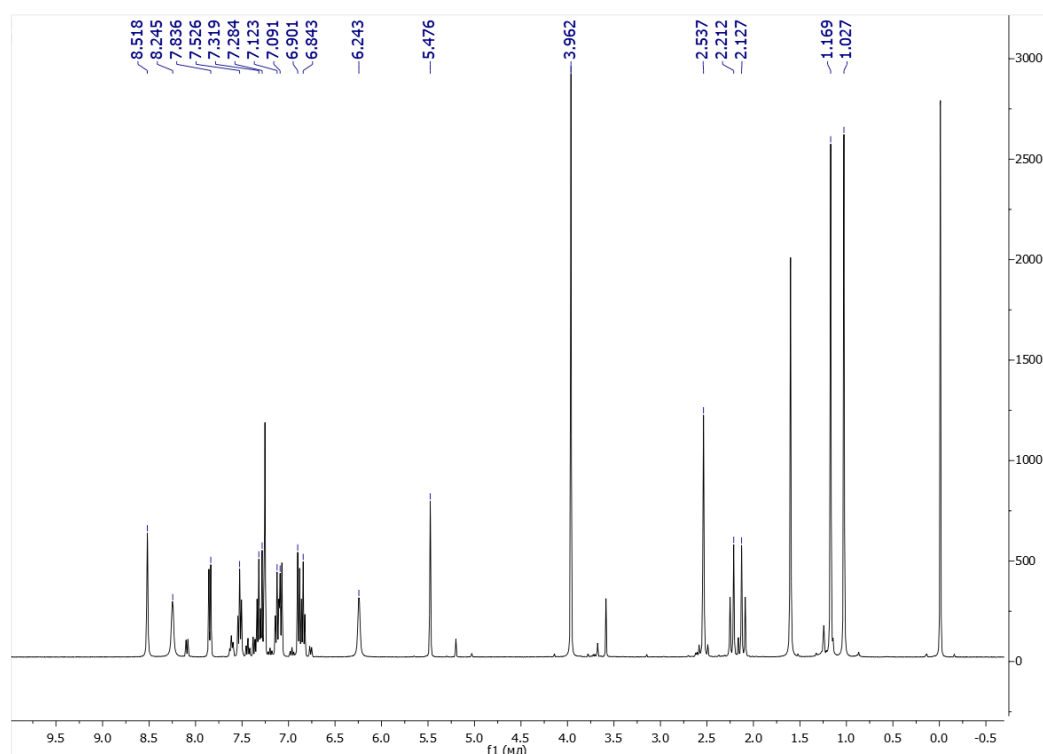
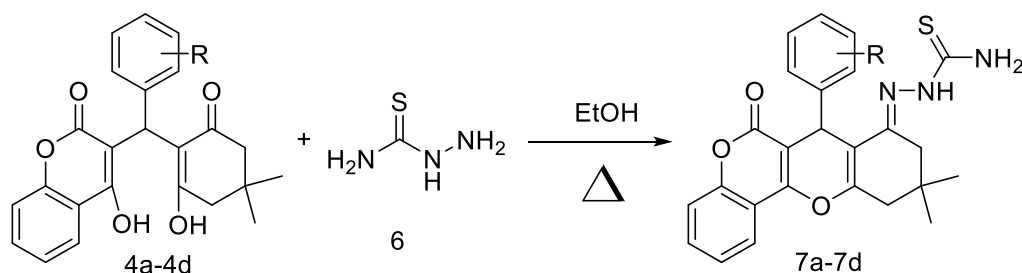


Рисунок 3. ЯМР ^1H спектр 2-(7-(2-метоксифенил)-10,10-диметил-6-оксо-7,9,10,11-тетрагидро-6Н,8Н-хромено[4,3-*b*]хромен-8-илиден)гидразин-1-карботиоамида (7а), CDCl_3

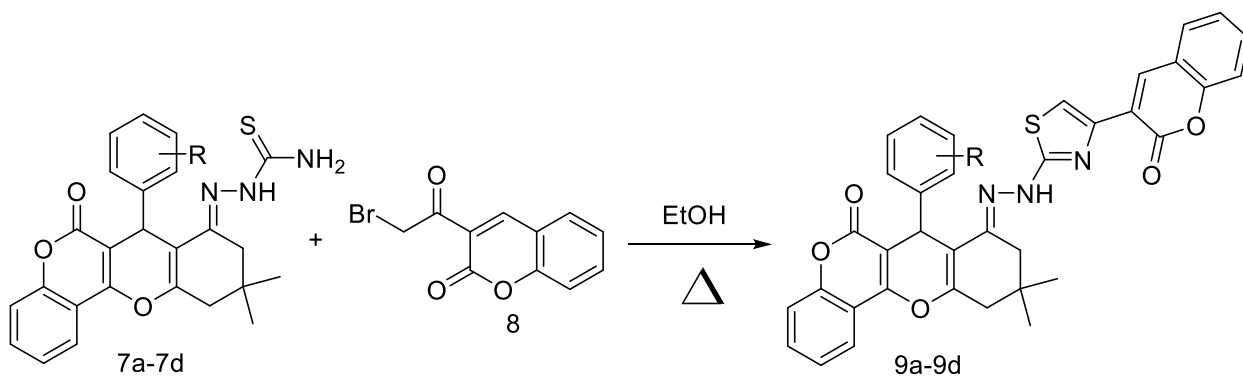
Нами впервые исследована возможность проведения прямого синтеза тиосемикарбазонов (7а-7д) из исходных 1,5-дикетонов (4а-4д), путём кипячения с тиосемикарбазидом (6). Данный путь позволил получить

соединения (7a-7d) с большим выходом, однако, следует отметить возросшее время протекания реакции. Физико-химические характеристики соединений (7a-7d), полученных постадийным и одnoreакторным способом, идентичны.



R=2-OMe (4a, 7a);
 R=2,4-OMe (4b, 7b);
 R=4-OMe (4c, 7c);
 R=3-OMe, 4-OH (4d, 7d).

В настоящее время особую практическую значимость проявляют производные тиазола, которые обладают широким спектром биологической активности. Соединения, содержащие в своем составе наряду с хроменоным тиазоловый фрагмент, оказывают противовоспалительные, противоопухолевые, противовирусные, противотуберкулезные анальгетические, бактерицидные свойства и др [10-14]. Так, с целью синтеза сложнопостроенных конденсированных систем, содержащие биологические фрагменты, проведена циклоконденсация 2-(10,10-диметил-6-оксо-7-арил-7,9,10,11-тетрагидро-6H,8H-хромено[4,3-b]хромен-8-илидин)гидразин-1-карботиоамидов (7a-7d) с 3-бромацетил-2H-хромен-2-оном (8), путём кипячения в спирте. По истечению 3 часов удалось выделить - 10,10-диметил-8-(2-(4-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)тиазол-2-ил)гидразилен)-7-арил-8,9,10,11-тетрагидро-6H,7H-хромено[4,3-b]хромен-6-оны (9a-9d).



R=2-OMe (7a, 9a);
 R=2,4-OMe (7b, 9b);
 R=4-OMe (7c, 9c);
 R=3-OMe, 4-OH (7d, 9d).

В ЯМР ^1H спектре соединения 9a, по сравнению с исходным соединением, отсутствуют сигналы протонов тиамидной группы, наблюдаются сигнал винильного протона тиазольного гетерокольца при 6.31 м.д. Мультиплеты двенадцати ароматических протонов находятся в области 6.48-7.90 м.д. Винильный протон хромененового кольца находится при 8.48 м.д., уширенный сигнал NH протона расположен при 10.58 м.д.

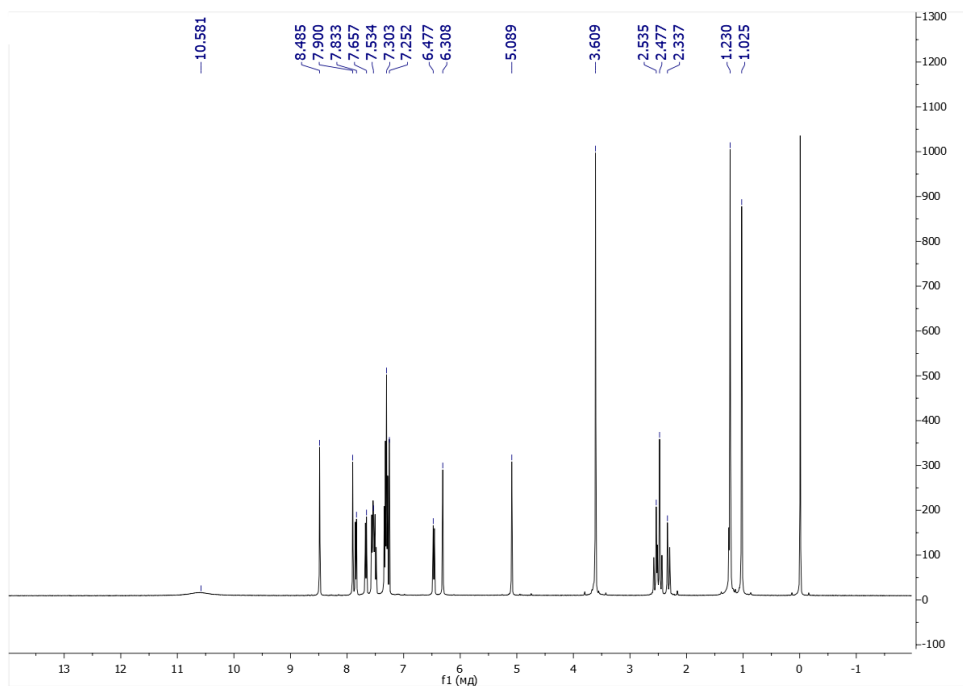
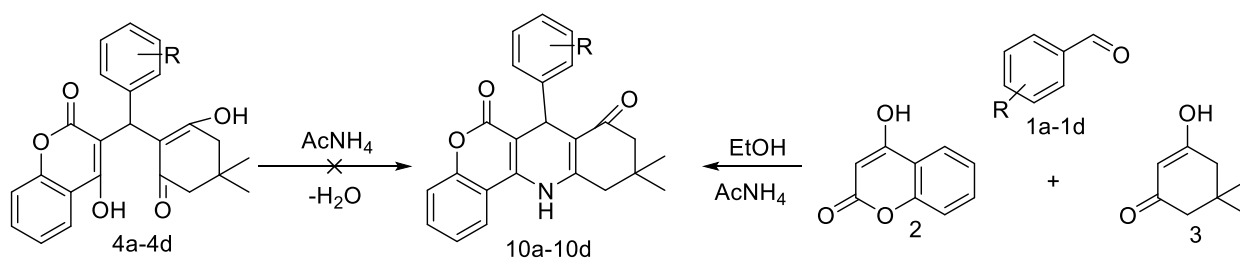


Рисунок 4. ЯМР ^1H спектр 10,10-диметил-8-(2-(4-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)тиазол-2-ил)гидразилен)-7-(2-метоксифенил)-8,9,10,11-тетрагидро-6H,7H-хромено[4,3-b]хромен-6-оны (9a), CDCl_3

2.2 Синтез 10,10-диметил-7-арил-7,10,11,12-тетрагидро-6H-хромено[4,3-b]хинолин-6,8(9H)-дионов

С целью получения азотсодержащих гетероаналогов соединений (5a-5d) проведена реакция взаимодействия трикетона (4a-4d) с ацетатом аммония, которая не дала результатов. Однако, в трехкомпонентной реакции при взаимодействии замещенных ароматических альдегидов (1a-1d), 4-гидрокси-2H-хромен-2-она (2) и димедона (3) с добавлением к исходной смеси реагентов избытка ацетата аммония, позволило получить искомые - 10,10-диметил-7-арил-7,10,11,12-тетрагидро-6H-хромено[4,3-b]хинолин-6,8(9H)-дионы (10a-10d).



R=2-OMe (1a, 4a, 10a);
 R=2,4-OMe (1b, 4b, 10b);
 R=4-OMe (1c, 4c, 10c);
 R=3-OMe, 4-OH (1d, 4d, 10d).

В ЯМР ^1H спектре соединения (10a) прослеживается аналогия со спектром соединения (5a), главным отличием является наличие уширенного сигнала при 5.43 м.д. отвечающего за протон аминогруппы.

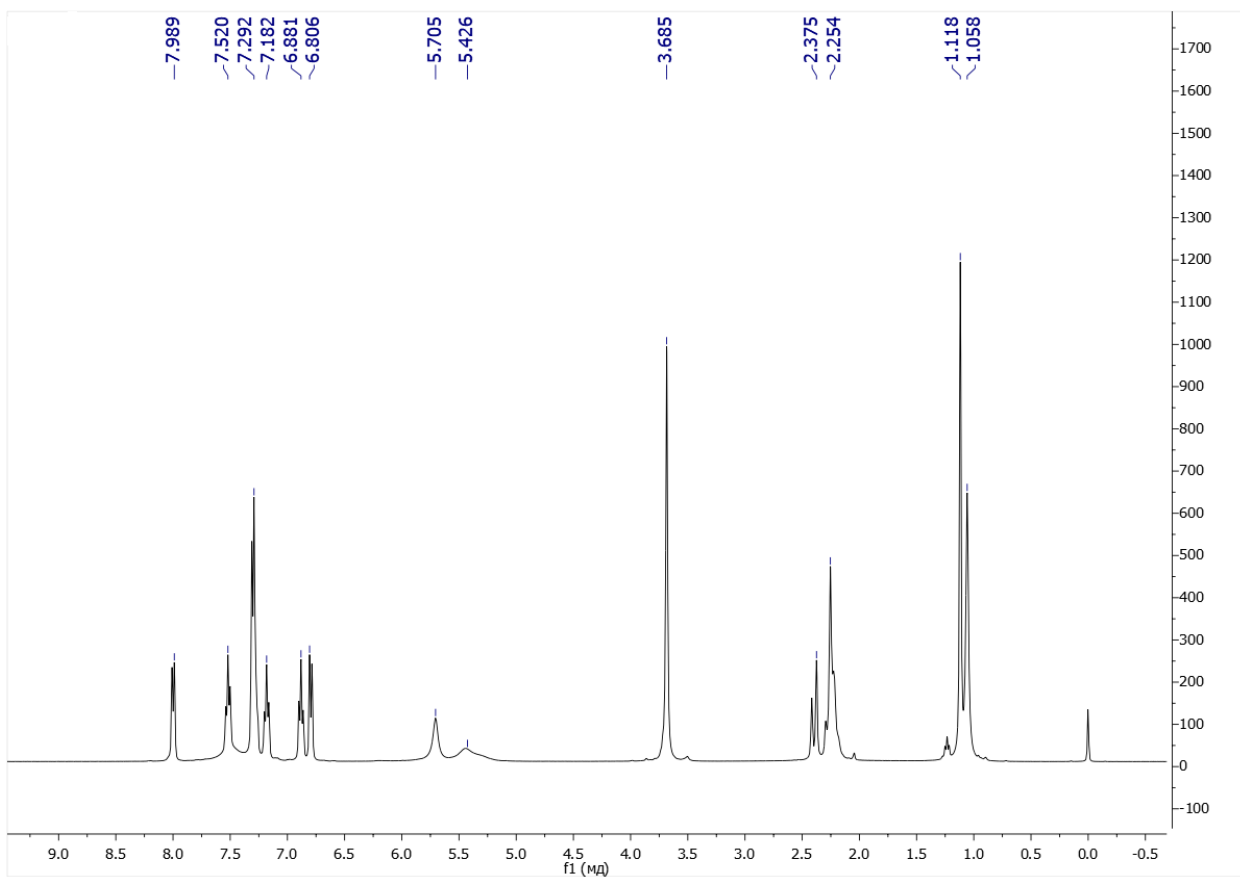


Рисунок 5. ЯМР ^1H спектр 7-(2-метоксифенил)-10,10-диметил-7,10,11,12-тетрагидро-6H-хромено[4,3-b]хинолин-6,8(9H)-диона (10a), CDCl_3

Выводы

1. Трехкомпонентной конденсацией замещенных ароматических альдегидов (1a-1e), 4-гидрокси-2H-хромен-2-она (2) и димедона (3) в этиловом спирте впервые получены 4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(арил)метил)-2H-хромен-2-оны (4a-4e) с выходами 57-73%.
2. Установлена возможность внутримолекулярной гетероциклизации димедонихроменонов (4a-4e) под действием пропионового ангидрида в тетрагидрохроменохромендионы (5a-5e) с выходами 63-74%.
3. Найдены условия проведения реакции тетрагидрохроменохромендионов (5a-5d) с полинуклеофильным агентом тиосемикарбазидом (6) в этиловом спирте с образованием 2-(7-(арил)-10,10-диметил-6-оксо-7,9,10,11-тетрагидро-6H,8H-хромено[4,3-b]хромен-8-илиден)гидразин-1-карботиоамидов (7a-7d) с выходами 45-51%.
4. Исследована возможность проведения прямого синтеза тиосемикарбазонов (7a-7d) из 4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(арил)метил)-2H-хромен-2-онов (4a-4d) с выходами 53-72%.
5. Проведена циклоконденсация 2-(10,10-диметил-6-оксо-7-арил-7,9,10,11-тетрагидро-6H,8H-хромено[4,3-b]хромен-8-илидин)гидразин-1-карботиоамидов (7a-7d) с 3-бромацетил-2H-хромен-2-оном (8), путём кипячения в спирте с образованием 10,10-диметил-8-(2-(4-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)тиазол-2-ил)гидразилен)-7-арил-8,9,10,11-тетрагидро-6H,7H-хромено[4,3-b]хромен-6-онов (9a-9d) с выходами 79-97%.
6. Четырехкомпонентной реакцией замещенных ароматических альдегидов (1a-1d), 4-гидрокси-2H-хромен-2-она (2) и димедона (3) с добавлением к исходной смеси реагентов избытка ацетата аммония в этиловом спирте впервые получены тетрагидрохроменохинолиндионы (10a-10d) с выходами 37-52%.

7. Строение вновь полученных соединений подтверждено данными ЯМР ^1H спектроскопии.

Список используемой литературы

1. Евстигнеева Р.П., Воков И.М., Чудинова В.В. // Биолг. мембраны. 1998. Т. 15. № 12. С. 119-136.
2. Цивилева О. М. и др. Биологически активные вещества высших грибов в биосистемах с производными кумарина //Химия биологически активных веществ. – 2019. – С. 34-36.
3. Al-Soud Y.U., Al-Masoudi I.A., Saeed B. // ХГС. 2006. Т. 41. № 5. С. 669-676.
4. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений: Пер. с англ. 2-е изд., перераб. М.: Мир. 2004. 728 с.
5. Парфёнов Э., Смирнов Л. Гетероциклические биоантиоксиданты // ХГС. 1992. № 3. С. 329-334.
6. Костова И. Синтетические и природные кумарины как цитотоксические агенты // Современная лекарственная химия - противораковые средства. - 2005. - Т. 5. - №. 1. - С. 29-46.
7. Кислотно-основные свойства и строение производных 4-оксикумарина и 4-окси-1-тиокумарина / Вишнякова Г., Смирнова Т., Курковская Л. и др. // Изв. ВУЗов. Хим. и хим. тех. 1986. № 3. С. 111-113.
8. Хиля В.П., Шаблыкина О.В., Ищенко В.В. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов / Под ред. Карцева В.Г. М.: IBS PRESS. 2003. Т. 2. С. 518-533.
9. Птицкая С.А., Паращенко И.И., Мажукина О.А., Смирнова Т.Д. // Современ. проблемы теоретич. и эксперимент. химии. Межвуз. сборник науч. трудов IX Всерос. конф. мол. ученых с международ. участием. Саратов: КУБиК. 2011. С. 135-137.
10. Чарушин В.Н. Химия в борьбе с инфекционными заболеваниями // Соросовский образовательный журнал. – 2000. - №1. – С.49.
11. Пожарский А.Ф. Гетероциклические соединения в биологии и медицине. // Соросовский образовательный журнал. – 1996. - №3. – С.56.

12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т.2. – Изд. 13-е. – Харьков: Торсинг, 1998. – 592с.
13. Масаев Ф. et al. Синтез новых 5-арил-2-тио-1,3,4-оксадиазолов и изучение их структуры - антимикобактериальной активности // Биоорганическая и медицинская химия. - 2005. - Т. 13. - №. 16. - С. 4842-4850.
14. Badawey ESAM, Карре Т. Синтез и анти-ВИЧ активность *in vitro* некоторых 2- (1Н-бензимидазол-2-иламино) пиримидин-4 (3Н) -онов и родственных производных // Archiv der Pharmazie. - 1997. - Т. 330. - №. 3. - С. 59-62.