

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

Кафедра органической и биоорганической химии

Циквалон в синтезе O- и N-содержащих гетероциклов

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы
направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Рогова Данила Александровича

Научный руководитель
д.х.н., профессор

А.П. Кривенько

Зав. кафедрой
д.х.н., профессор

О.В. Федотова

Введение

Циквалон (2,6-ди-(4-гидрокси-3-метокси-бензилиден)циклогексанон) является аналогом куркумина и проявляет широкий спектр биологической активности (цитотоксической по отношению к клеткам мышей и человека, пораженным лейкемией; антиоксидантной, гепатопротекторной, противовоспалительной, стимулирует образование и секрецию желчи).

Применение циквалона в качестве субстрата для синтеза хиназолинов и индазолов определяется простотой синтеза и доступностью реагентов.

Реакций с циквалоном изучено очень мало. В литературе изучены реакции циквалона с гидразином и динитрилом малоновой кислоты, продуктами реакции явились (4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-3-ил)-2-метоксифенол и 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил). Однако совершенно не изученными оставались реакции с гетариламинами (тиазол-2-амин, 3-амино-1,2,4-триазол), которые могли привести к синтезу соединений, включающие фармакофорные фрагменты.

Цель работы: синтез азот- и кислородосодержащих гетероциклов (гексагидроиндазола, азолахиназолина, аминохинолина, аминохромена и пиримидинона) на основе реакций циквалона с С-(малонитрил) и N-нуклеофильными (гидразин, 3-амино-1,2,4-триазол) реагентами.

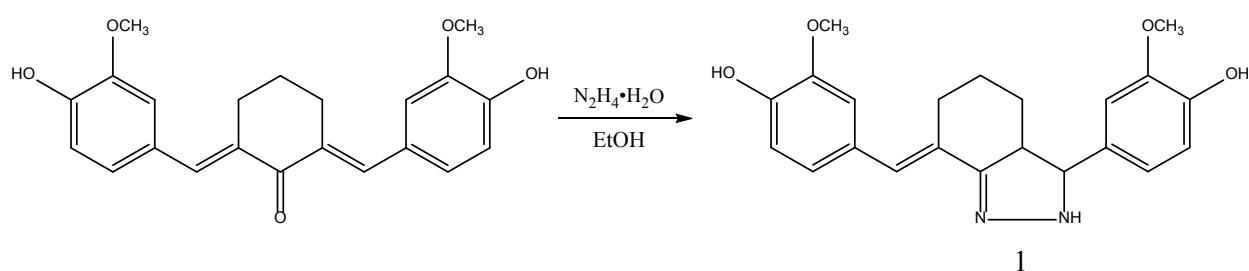
Основное содержание работы

В качестве объекта исследования был выбран 2,6-ди-(4-гидрокси-3-метокси-бензилиден)циклогексанон (циквалон), так как он обладает широким спектром биологической активности, а реакции с ним мало известны. В литературе широко представлен синтез циквалона, но мало данных о синтезе O- и N-гетероциклических систем, полученных в результате реакции циквалона с С- и N-нуклеофильными реагентами.

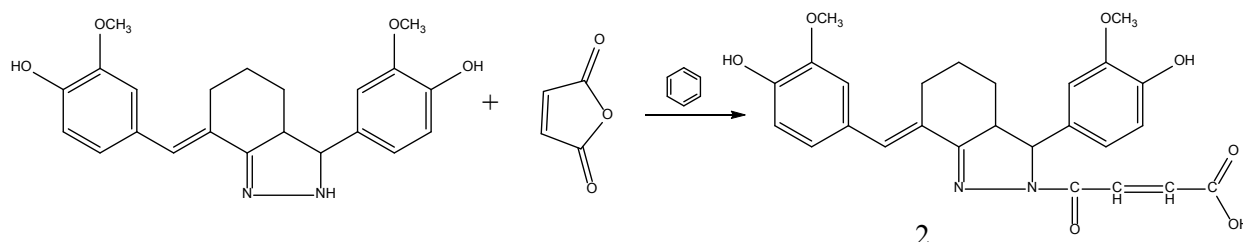
Описана реакция циквалона с гидразин-гидратом, в результате которой получен 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-

индазол-2-ил)-3-метоксифенол (1), реакции с другими N-нуклеофильными реагентами (3-амино-1,2,4-триазолом и 2-амино-1,3-тиазолом) нами были проведены впервые.

Воспроизведен синтез 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-2-ил)-3-метоксифенол (1) на основе конденсации циквалона с гидразин-гидратом по ранее описанной методике (кипячение реагентов в изопропиловом спирте). Выход продукта составил 48%.



Последний впервые был подвергнут ацилированию с использованием малеинового ангидрида (перемешивание реагентов в бензоле при комнатной температуре). В результате была получена 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-2-ил)-4-оксобут-2-еновая кислота (2) с выходом 40%.



Наличие карбоксильной группы в полученном соединении может придает ему растворимость в воде, что важно при изучении биоактивности.

В ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний групп OH (3500-3300 cm^{-1}), связанная OH (2925-2852 cm^{-1}), C=C-COOH (1715 cm^{-1}), N-C=O (1509 cm^{-1}), C=N (1621 cm^{-1}).

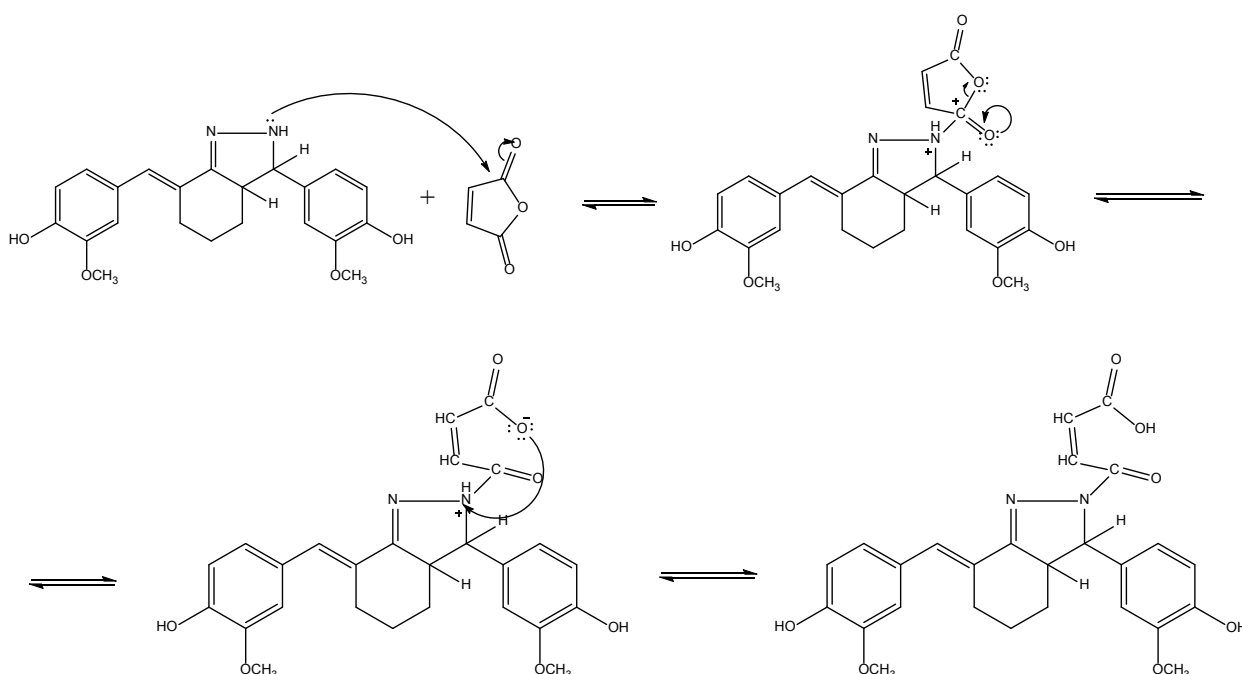
В спектре ЯМР ^1H обнаруживаются сигналы группы -CH(a)=CH(b) малеинового фрагмента (д. 6.33-6.37 (a), д. 7.49-7.53 (b) м.д.) и карбоксильной группы (с. 7.35 м.д.)

В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы $\text{C}=\text{C}$ связей малиенового фрагмента (123.33, 129.31, 134.66 м.д.), карбонильной (163.56 м.д.), карбоксильной (164.11 м.д.).

В двумерном спектре HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ключевыми являются корреляции протонов НЗ и НЗа пиразольного кольца с sp^3 гибридными атомами углерода (5.07 м.д./68.26 м.д., 3.17 м.д./55.36 м.д.) и протонов $-\text{CH}(\text{a})=\text{CH}(\text{b})$ с атомами углерода малиенового фрагмента (6.33 м.д./134.66 (а), 7.51 м.д./129.31 м.д. (b)).

В двумерном спектре HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ключевыми являются корреляции протонов фрагмента $-\text{CH}(\text{a})=\text{CH}(\text{b})$ с атомом углерода карбоксильной группы (6.33 м.д./164.19 м.д. (а), 7.51 м.д./164.19 м.д. (b)).

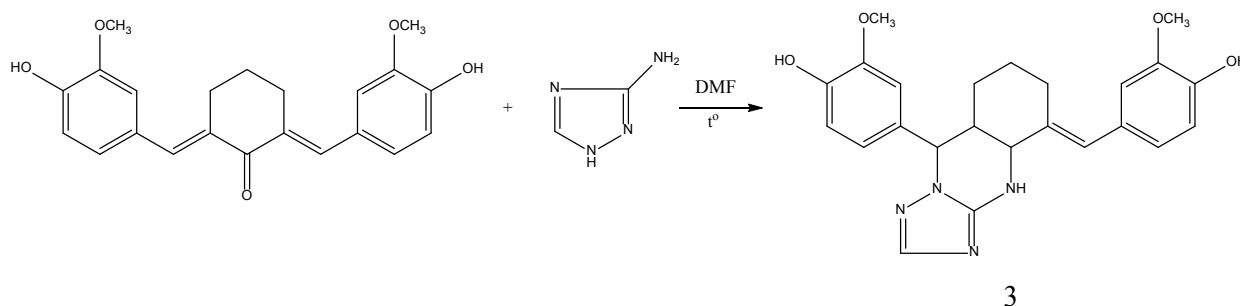
Схема образования продукта малеинирования (2) представлена ниже:



Наличие сигналов ОН-группы в ИК- ($3500\text{-}3300\text{ см}^{-1}$) и ЯМР ^1H (с. 7.57, 7.93 м.д.) подтверждает, что ацилирование прошло избирательно по NH-группе пиразольного цикла, не затрагивая гидроксильной группы бензольного фрагмента, что можно объяснить мягкими условиями (комнатная температура) и более высокой нуклеофильности атома азота из-за положительного мезомерного эффекта гидроксильной группы с ароматическим кольцом, что резко понижает нуклеофильность атома кислорода.

Реакции циквалона с гетариламинами ранее не изучались. Полагая

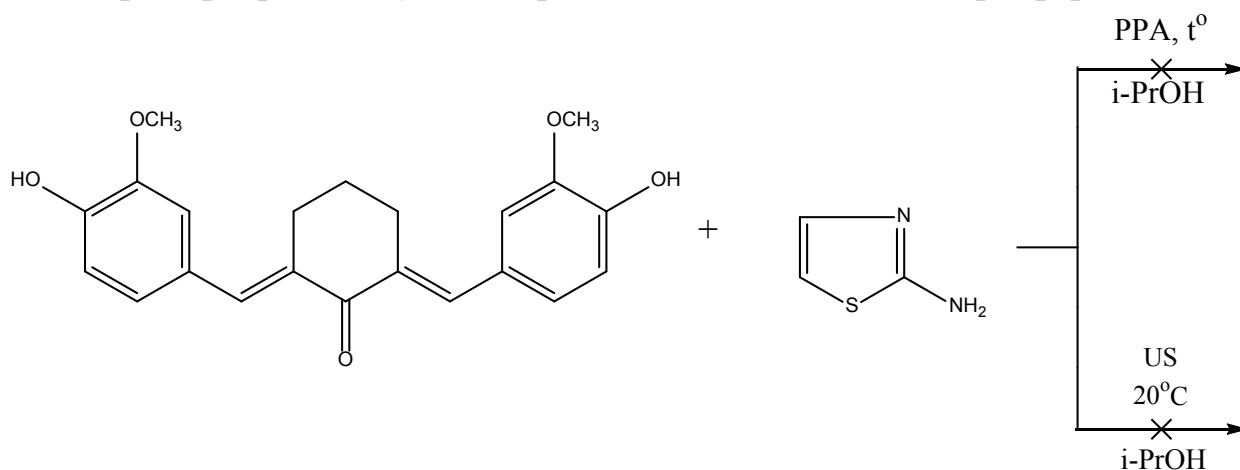
провести модификацию субстрата посредством введения фармакофорного триазольного фрагмента, мы впервые провели конденсацию циквалона с 3-амино-1,2,4-триазолом (кипячение реагентов в диметилформамиде). При этом получен 4-(9-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5,5а,6,7,8,9,9а,10-октагидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-5-ил)-2-метоксифенол (3) с выходом 39%.



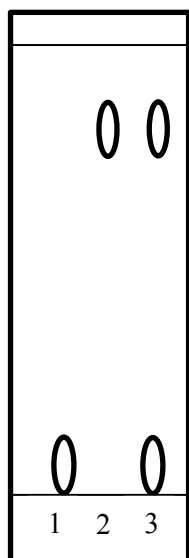
В ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний связи C-N (1273 см⁻¹), триазольного фрагмента (1590, 1511 см⁻¹).

В литературе многочисленно описаны синтезы замещенных 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-тиазолохиназолинов на основе симметричных кросс-сопряженных диенонов циклогексанового ряда и 2-амино-1,3-тиазола. Попытки по замене 3-амино-1,2,4-триазолом на 2-амино-1,3-тиазол оказались неудачными.

При варьировании условий реакций (кипячение в полифосфорной кислоте



и изопропиловом спирте, ультразвуковая активация в изопропиловом спирте) произошло либо осмоление реакционной смеси (кипячение в *i*-PrOH и PPA), либо реакция не протекла (ультразвуковая активация в *i*-PrOH), так как на тонкослойной хроматограмме сохраняются пятна исходных веществ: циквалона (R_f 0.81) и 2-амино-1,3-тиазол (R_f 0.08) (рис. 1.1.1).

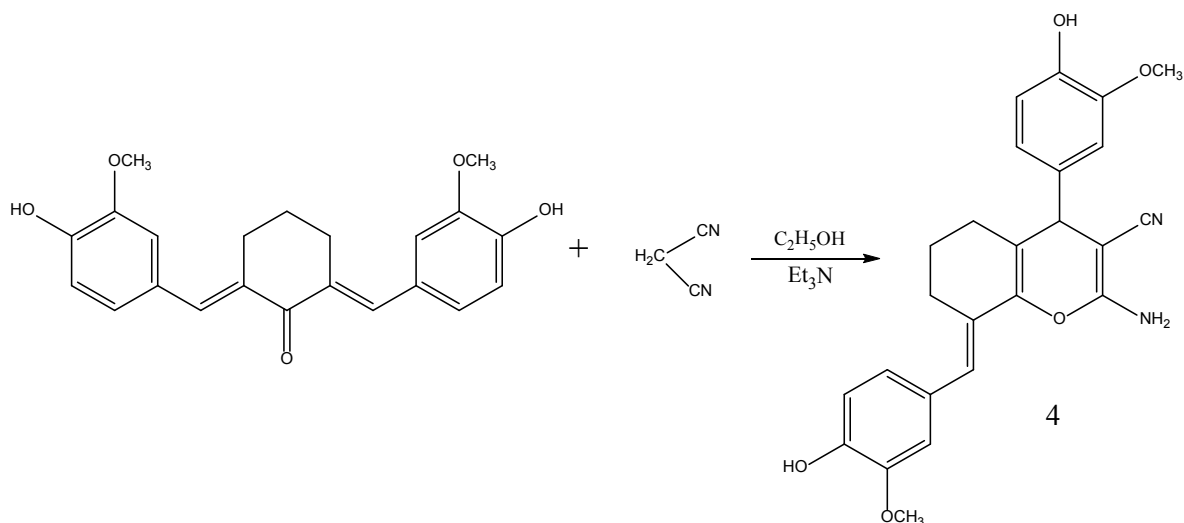


1 – 1,3-тиазол-2-амин (Rf 0.08);
 2 - 2,6-ди-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)циклогексанон (Rf 0.81);
 3 – реакционная смесь
 Элюент (гексан:этилацетат:хлороформ-2:2:1)

Рис. 1.1.1 ТСХ реакционной смеси 2,6-ди-(4-гидрокси-3-метокси-бензилиден)циклогексанона и 1,3-тиазол-2-амина

В литературе представлена единственная реакция циквалона с C-нуклеофильным реагентом (малондинитрил).

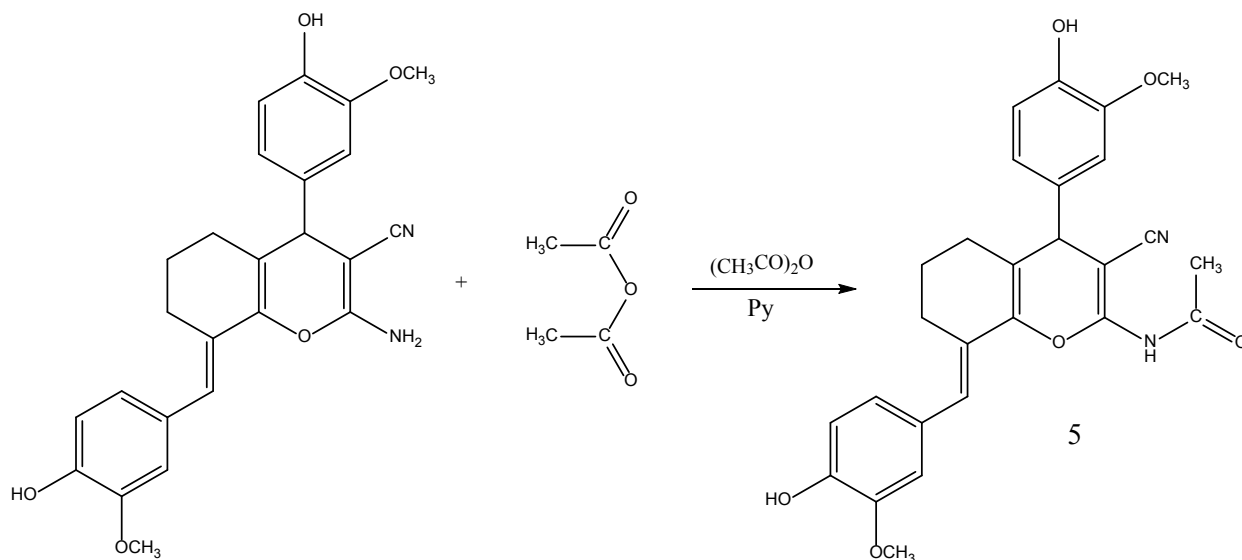
Мы воспроизвели синтез 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (4) по ранее описанной методике (кипячение циквалона с малондинитрилом в этаноле с добавлением триэтиламина).



Наличие в продукте циано- и аминогруппы предполагает проведение избирательных реакций с их участием (N-ацилирование, аннелирование гетероцикла).

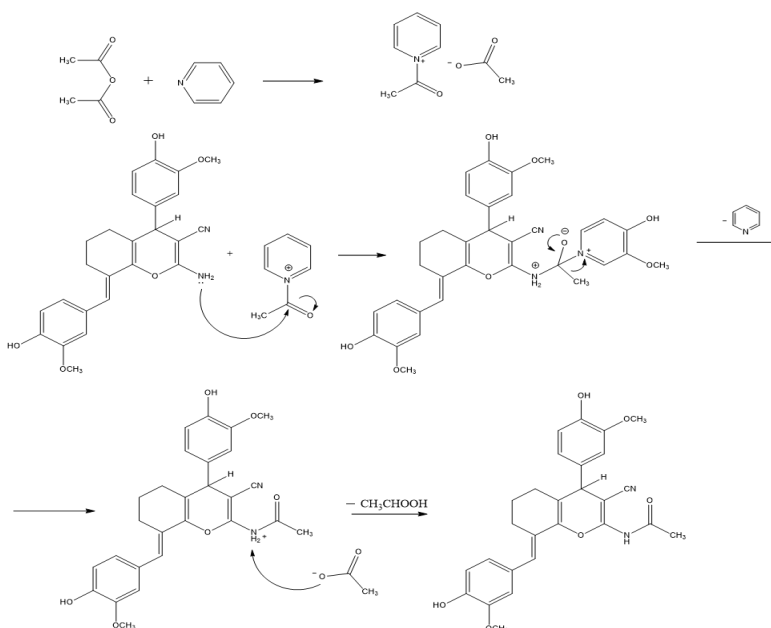
Известны реакции 2-амино-хромен-3-карбонитрилов с функциональными производными карбоновых кислот.

Нами впервые проведено N-ацетилирование 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрила (4) с использованием уксусного ангидрида в условиях основного катализа (пиридин), при этом был получен 2-ацетиламино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (5) с выходом 28%.



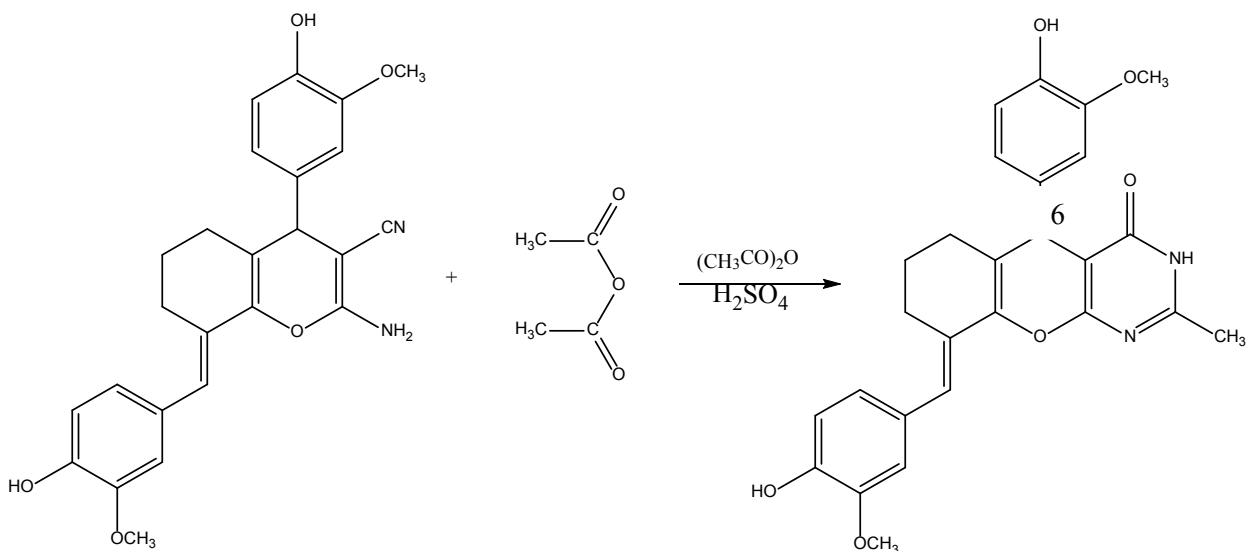
В ИК-спектре соединения (5) присутствуют полосы валентных колебаний связей C=O (амид I) (1636 см^{-1}) и N-C=O (амид II) (1605 см^{-1}).

Ацетилирующим реагентом в реакции является образующийся ацилпиридиний, который позволяет провести избирательное N-ацетилирование, не затрагивая гидроксильных групп.



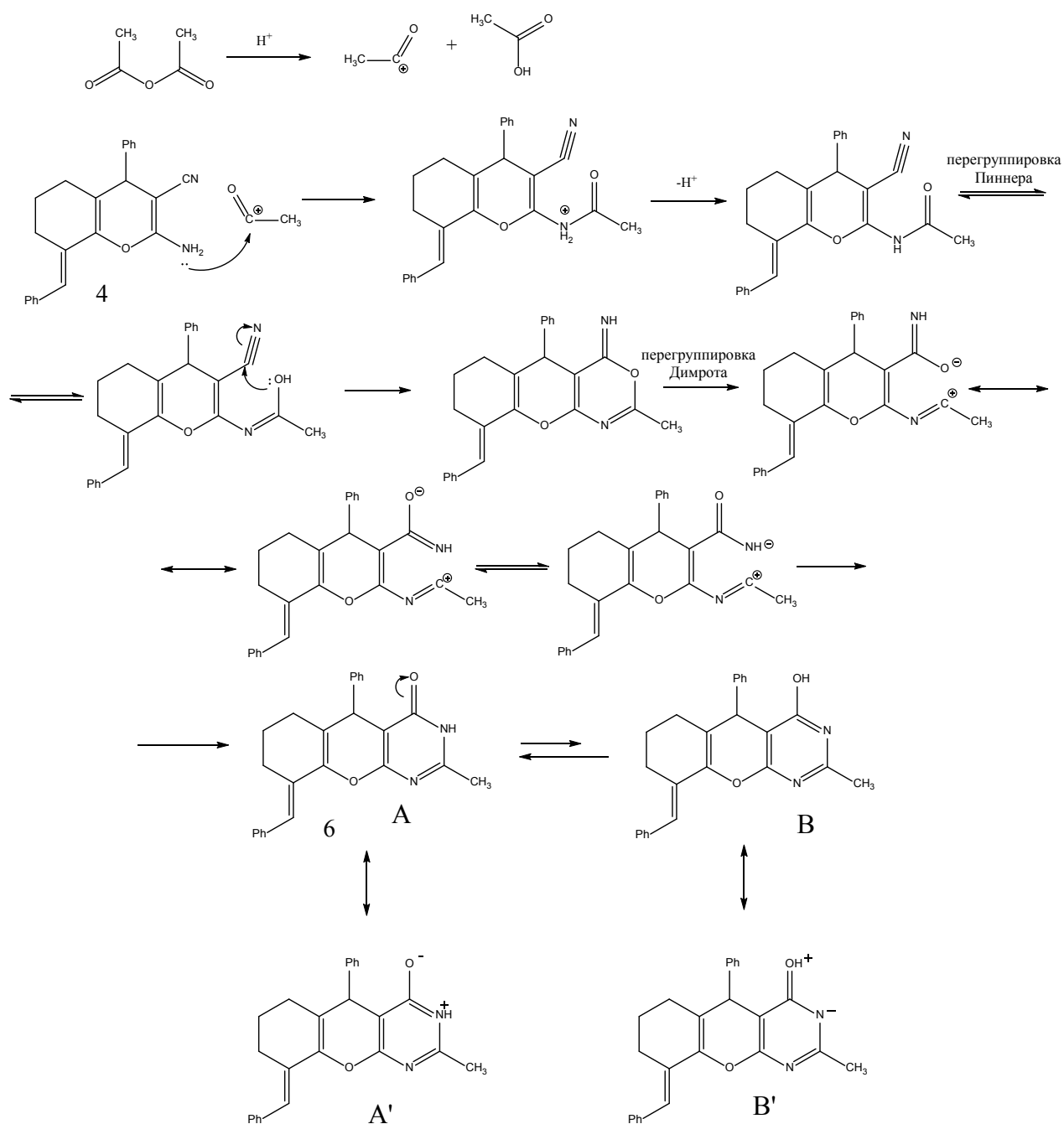
Описано аннелирование гетерокольца к 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилам с использованием уксусного ангидрида в условиях кислотного катализа (концентрированная серная кислота) с образованием хромено[2,3-d]пиримидинов различного строения.

Мы впервые использовали 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (4) в данной реакции. Под действием уксусного ангидрида, который выполняет роль циклизующего реагента и растворителя, в условиях кислотного катализа (концентрированная серная кислота) образуется ранее неописанный 9-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромен[2,3-d]пиримидин-4-он (6) с выходом 42%.



В ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний связей C-CH₃ (1375 см⁻¹), C=O (амид I) (1659 см⁻¹), N-C=O (амид II) (1603 см⁻¹), при отсутствии цианогруппы, характерной для исходного соединения.

Схема аннелирования пиримидинового цикла к 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрилу включает образование ацетил-катиона, нуклеофильную атаку карбонильного углерода, отщепление протона, кетимин-енаминную таутомерию, внутримолекулярную перегруппировку Пиннера/Димрота.

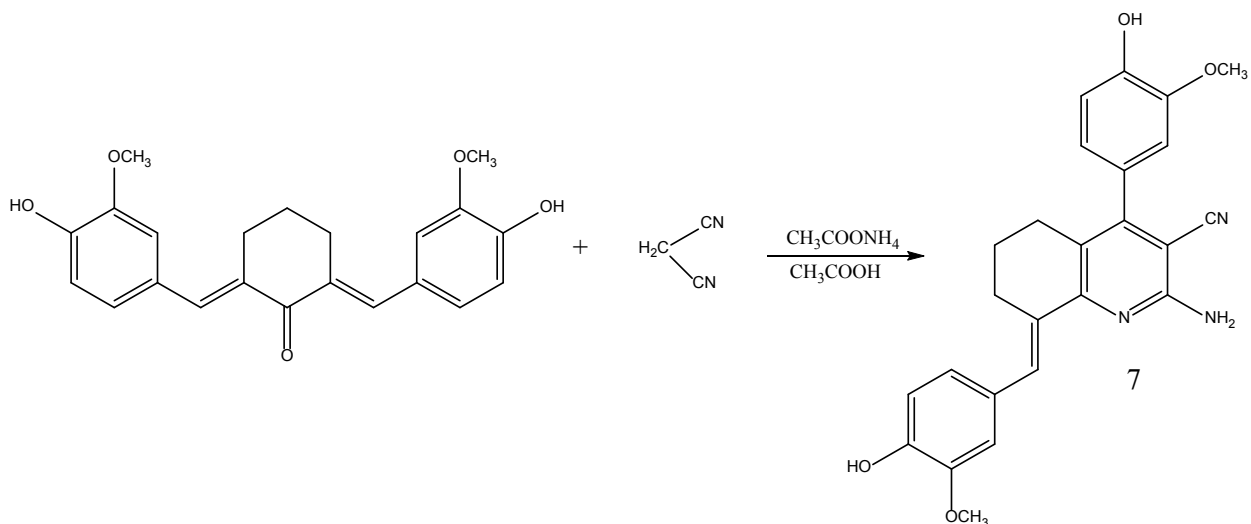


Следует отметить, что спектральные данные свидетельствуют об образовании продукта 6 в лактамной форме. Из возможных таутомерных форм А (лактаманная) и В (лактимная) реализуется из-за резонанса структур, в которых наиболее термодинамически стабильной является структура А', в которой отрицательный заряд локализуется на наиболее электроотрицательном атоме кислорода.

В литературе представлены синтезы аналогично построенным 2-аминохромен-3-карбонитрилам 2-аминохинолин-3-карбонитрилов на основе

диарилденциклоалканонов симметричного строения, малононитрила и ацетата аммония. Циквалон в данной реакции не изучался.

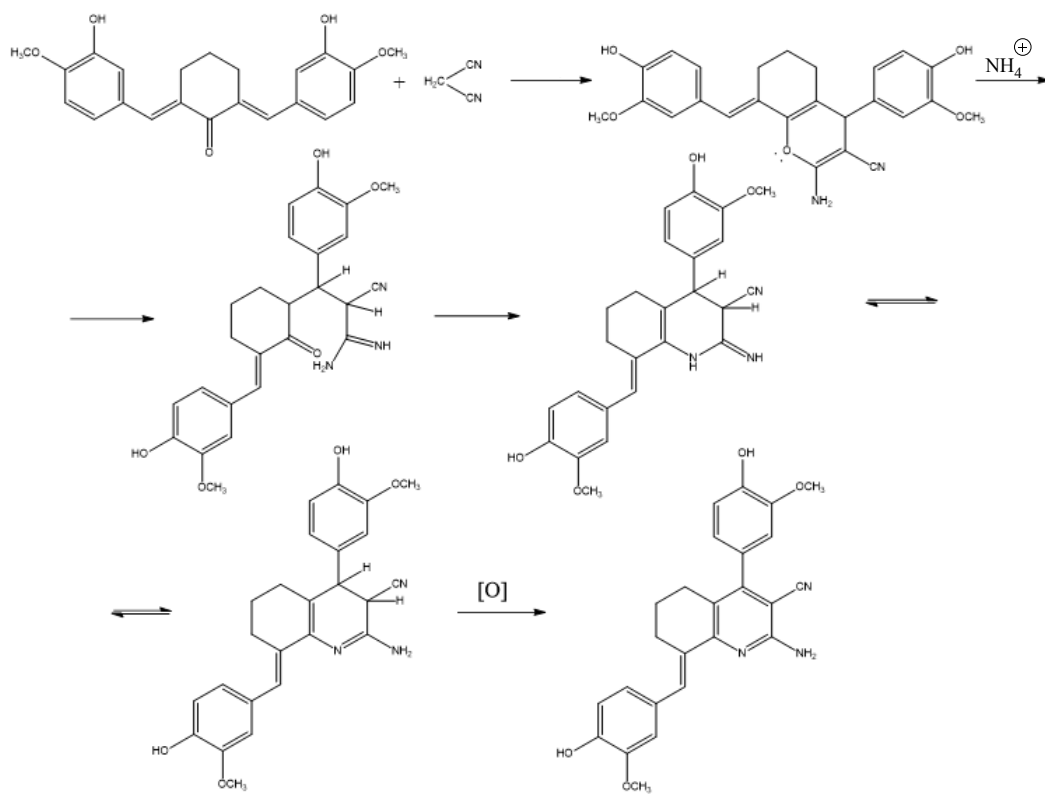
Нами впервые была проведена трехкомпонентная конденсация циквалона с малондинитрилом и ацетатом аммония (перемешивании при нагревании в уксусной кислоте). В результате был получен ранее неописанный 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрил (7) с выходом 49%.



Можно предположить, что с промежуточно образуется хроменкарбонитрил с последующей рециклизацией.

В ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний первичной NH₂ группы (3435, 3400 см⁻¹), связи C-N (1267 см⁻¹), набор частот пиридинового кольца (1605, 1553, 1514 см⁻¹).

Вероятная схема образования 2-аминохиолин-3карбонитрила включает в себя промежуточное образование хроменкарбонитрила, рециклизацию, имино-енаминную таутомерию и ароматизацию:



Выводы

1. Впервые на основе циквалона и азотсодержащих реагентов осуществлен синтез ранее неизвестных 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-2-ил)-4-оксобут-2-еновой кислоты и 4-(9-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5,5а,6,7,8,9,9а,10-октагидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-5-ил)-2-метоксифенола.
2. Впервые на основе 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (конденсация циквалона с малондинитрилом) осуществлены реакции избирательного ацетилирования и аннелирования пиримидинового цикла с образованием ранее неизвестных 2-ацетиламино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила и 9-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромен[2,3-*d*]пиримидин-4-она.
3. Впервые осуществлена трехкомпонентная конденсация циквалона, малондинитрила и ацетата аммония с образованием 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила.
4. Состав и строение полученных соединений установлены с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР спектроскопии.
5. Обсуждены схемы образования полученных новых веществ и их возможных таутомерных форм.