

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

Кафедра органической и биоорганической химии
наименование кафедры

**(E)-3-((2-ОКСО-5-АРИЛФУРАН)-3(2H)-ИЛИДЕН)МЕТИЛ)-4H-
ХРОМЕН-4-ОНЫ. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И РЕКЦИИ С
НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студента 2 курса 251 группы

направления 04.04.01 «Химия»

код и наименование направления

Института химии

наименование факультета

Тарасова Данилы Олеговича

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

Зав. кафедрой, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

А.Ю. Егорова

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой:

д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

А.Ю. Егорова

инициалы, фамилия

Саратов 2024

Введение

Научный интерес к химии (*E*)-3-((2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-ононов и их производных связан с их структурными особенностями и высокой реакционной способностью активных центров лактонной карбонильной группы и карбонильной группы хроменонового фрагмента, наличие которых позволяет модифицировать субстраты для получения новых биологически активных соединений. Данные соединения представляют собой большой класс биологически активных веществ, входящих в состав бутенолидов. Производные данных соединений встречаются среди большого числа соединений, обладающих антиноцицептивным, антибактериальным, противовоспалительным, противовирусным, противоопухолевым и противораковым действием.

Также важное внимание уделяется практическому применению новых синтезированных соединений, что указывает на потенциальную перспективу их использования в различных областях медицины и биологии. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к разработке новых препаратов и терапевтических методик для более эффективного лечения различных заболеваний.

Целью работы является разработка эффективного способа получения (*E*)-3-((2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-ононов, определение их конфигурационных особенностей, изучение химической активности в реакциях с нуклеофильными реагентами.

Задачи исследования:

1. Подобрать оптимальные условия синтеза (*E*)-3-((2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-ононов, позволяющие получать целевые соединения с хорошими выходами.

2. Установить структуру (*E*)-3-((2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-ононов методами комплексной ЯМР спектроскопии, ИК и рентгеноструктурного анализа.

3. Исследовать реакции (*E*)-3-((2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-онов в реакциях с реагентом Лавессона и с нуклеофильными реагентами

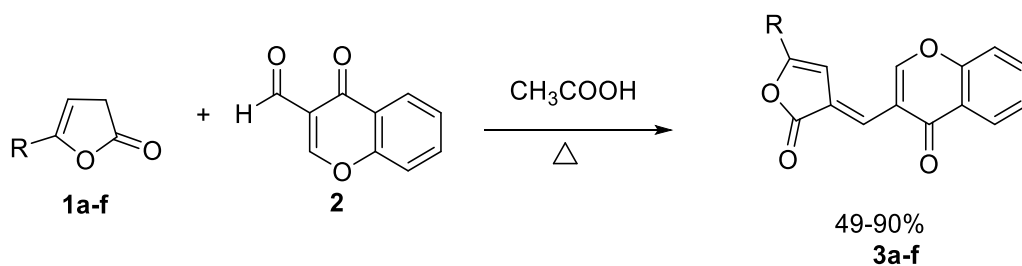
Основное содержание работы

1. Синтез (*E*)-3-((2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-онов.

Анализ литературных данных показал, разработанные ранее методы синтеза интересующих нас гибридных систем не приводят к хорошим выходам целевых продуктов, структура выделенных соединений не имеет убедительных доказательств.

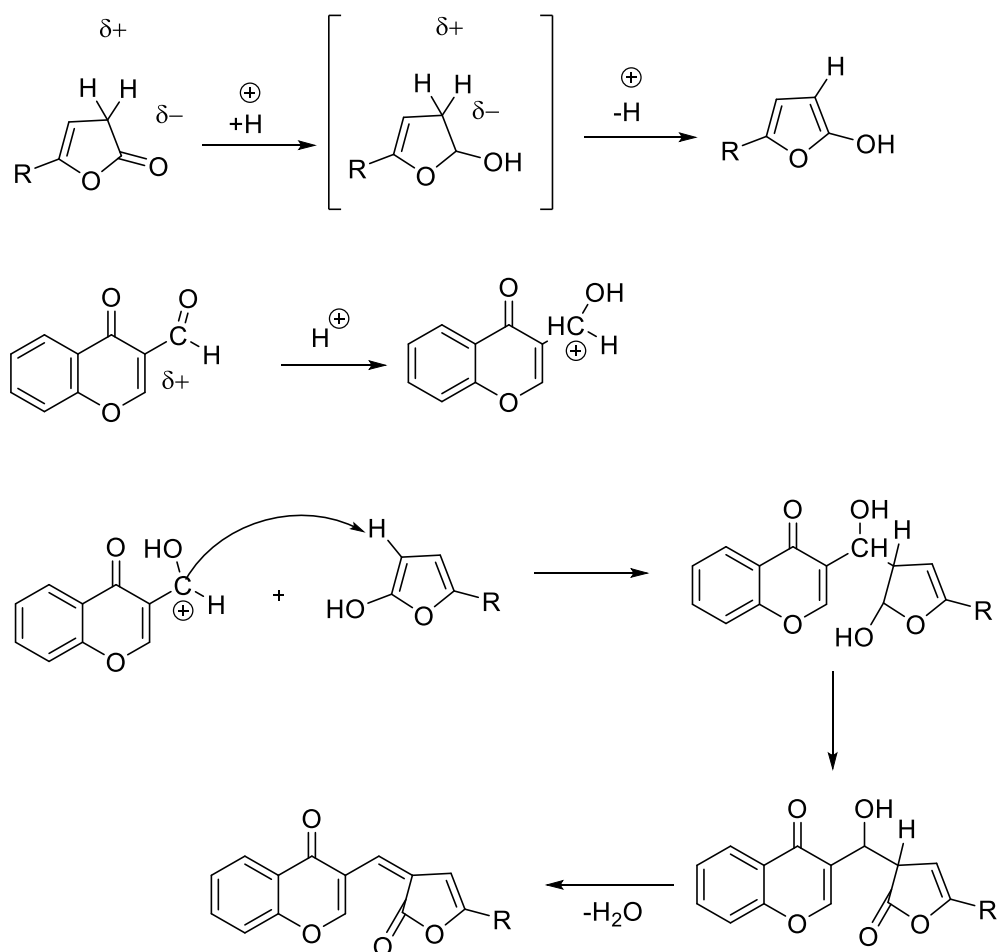
В качестве исходных соединений использовали 5-арилфуран-2(3*H*)-онов **1a-f** и 3-формилхромона **2**. Установлено, что наилучшими выходами реакция проходит при термической активации реакционной смеси в течении 3 часов при температуре 118 °С в ледяной уксусной кислоте .

Нами получены (*E*)-3-((2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-оны **3a-f** в результате реакции 5-арилфуран-2(3*H*)-онов **1a-f** и 3-формилхромона **2**. Реакции проходят при термической активации реакционной смеси в течении 3 часов при температуре 118 °С в ледяной уксусной кислоте .



Схему процесса можно представить следующим образом. В условиях конденсации с использованием кислотного катализа происходит активация как карбонильной, так и метиленовой компоненты. Это приводит к

образованию гидроксифурана и активирует карбонильную компоненту 3-формилхромена, далее осуществляется конденсация Кневенагеля.



Строение полученных соединений **3a-f** подтверждено с помощью данных ИК и комплексной ЯМР спектроскопий, а также методом рентгеноструктурного анализа. Так, в спектре ЯМР ^1H соединения **3a** присутствуют 3 синглета, которые относятся к протону фуранового фрагмента при 7.38 м.д., к винильному протону при 8.15 м.д. и к протону хроменонового фрагмента при 9.09 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы лактонной карбонильной группы при 168.94 м.д. и карбонильной группы хроменонового фрагмента при 175.06 м.д., что позволяет сделать вывод о получении соединения **3a**.

ИК спектр соединения **3a** показал характерные полосы поглощения карбонильных групп лактона и хроменового фрагмента при 1760 см^{-1} и 1650 см^{-1} соответственно.

Остальные представители ряда соединений **3** также имеют спектральные характеристики, полностью подтверждающие их структуру, данные указаны в экспериментальной части.

Гибридные соединения **3a-f** могут существовать в виде (*E*)- и (*Z*)-изомеров. Нами установлено, что полученные структуры существуют в виде (*E*)-изомеров, конфигурация которых вокруг связи C=C подтверждается с использованием одномерного варианта NOESY^{1D} при селективном возбуждении, а также рентгеноструктурным анализом. Данные рентгеноструктурного анализа полностью подтверждают факт образования (*E*)-3-((2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-онов (**3a-f**). Подходящий кристалл соединения **3a** был выращен медленным охлаждением насыщенного раствора в бензоле. Для РСА выбран кристалл размером 0.6×0.1×0.02 мм³. Кристаллическая структура соединения **3a** с маркировкой атомов представлена на рисунке 1. Из этого эксперимента нам удалось дополнительно подтвердить, что конечные соединения **3a-f** находятся в *E*-конфигурации. (*E*)-3-((2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-он (**3a**) кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе P2₁ с одной молекулой в независимой части элементарной ячейки.

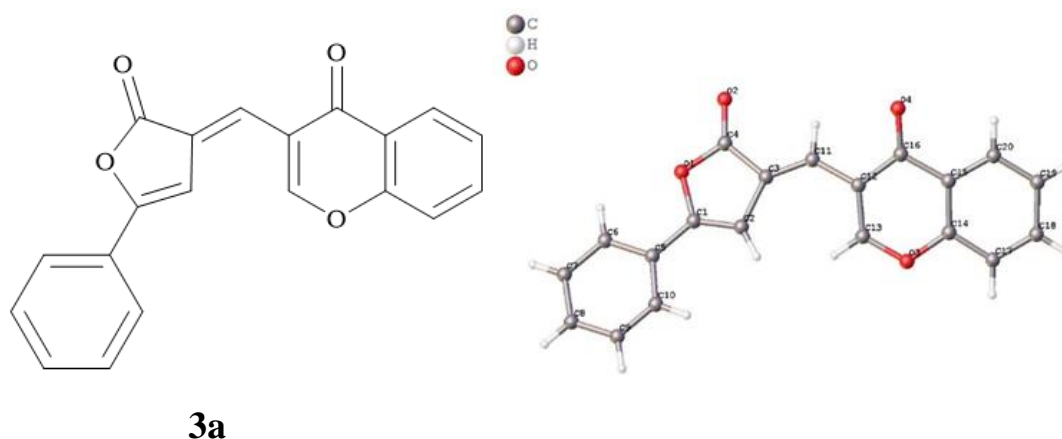


Рис 1. РСА соединения (*E*)-3-((2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-она (**3a**).

Кристаллическая упаковка для (*E*)-3-((2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-она (**3a**) изображена на рисунке 2, согласно

которой минимальное расстояние между двумя молекулами, ориентированными параллельно друг другу, составляет $4,97 \text{ \AA}$, что указывает на отсутствие эффективного межмолекулярного взаимодействия по типу стекингового. Фенильный заместитель практически лежит в одной плоскости с фуран-2(3*H*)-оновым кольцом, угол между плоскостями C2 C1 O1 C4 C3 и C5 C6 C7 C8 C9 C10 составляет 6.8° . Хроменоловый фрагмент повернут относительно фуран-2(3*H*)-онового кольца таким образом, что угол между плоскостями C2 C1 O1 C4 C3 и C17 C5 C6 C7 C8 C9 C10 составляет 21.1° . Плоскости C5 C6 C7 C8 C9 C10 фенильного заместителя и C17 C18 C19 C20 C15 C14 хроменолового кольца располагаются под углом 28.8° .

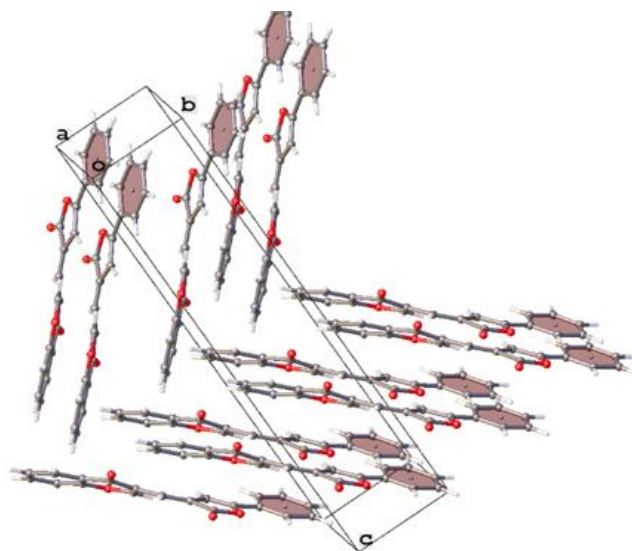
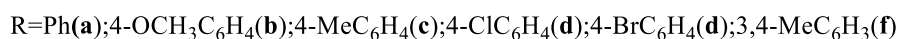
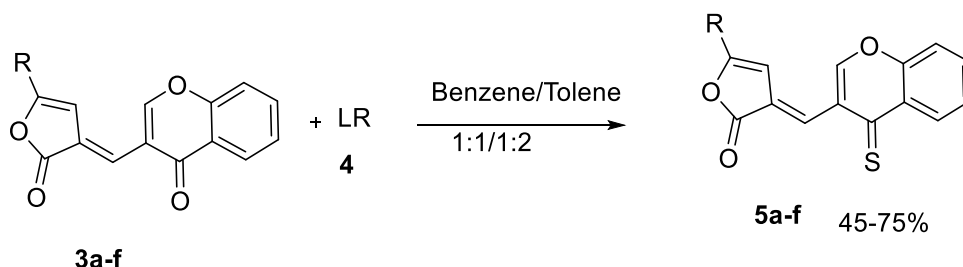


Рис. 2 Кристаллическая упаковка (*E*)-3-((2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-она (**3a**).

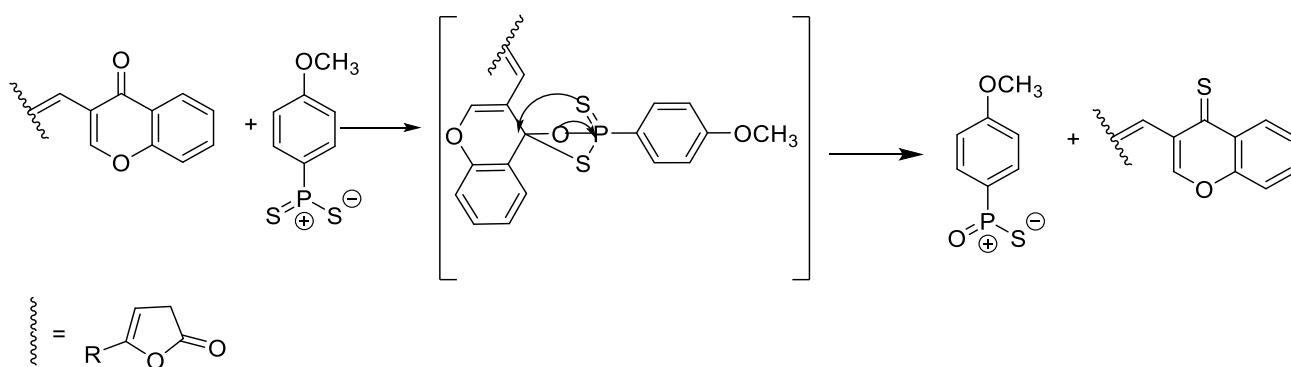
2. Взаимодействие (*E*)-3-((2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-онов с реагентом Лавессона.

С целью изучения химических свойств (*E*)-3-((2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-онов **3a-f**, получения серусодержащих соединений проведено взаимодействие с реагентом Лавессона (LR), как в бензоле, так и в толуоле в различных условиях при различных соотношениях исходных веществ (1:1 и 1:2). Установлено,

что при взаимодействии субстратов **3a-f** и LR, вне зависимости от растворителя, а так же от соотношения субстратов образуются только (*E*)-5-арил-3-((4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метил)фуран-2(3*H*)-оны **5a-f**, что подтверждают спектральные и рентгеноструктурные данные.



Предположительно механизм реакции происходит через образование тиооксофосфетанового интермедиата, который затем реагирует по оксогруппе хроменового фрагмента с образованием соединений **5a-f**. Показано, что сложноэфирная группа лактонного цикла (фуранона) не подвергается тионированию в изученных условиях. Этот факт не противоречит теоретическим представлениям о различии в реакционной способности карбонильной и сложноэфирной групп.



Спектральные характеристики (*E*)-5-арил-3-((4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метил)фуран-2(3*H*)-онов **5a-f** полностью подтверждают их структуру. В ЯМР ¹H спектре соединения **5a** присутствуют синглеты фуранового протона при 7.42 м.д, винильного протона при 7.72 м.д и протона тиохроменового фрагмента при 8.92 м.д. На спектре ЯМР ¹³C присутствуют сигналы карбонильной группы фуранового фрагмента при 167.68 м.д и характерный

сигнал C=S группы тиохроменового фрагмента при 201.20 м.д. В ИК спектре соединения **5a** присутствуют характерные полосы поглощения карбонильной группы лактона при 1760 см⁻¹ и группы C=S тиохроменового фрагмента при 1267 см⁻¹.

Данные рентгеноструктурного анализа являются надежным доказательством структуры изучаемых соединений. Подходящий кристалл соединения **5a** выращен медленным охлаждением насыщенного раствора в толуоле. Для РСА выбран кристалл размером 0.55×0.05×0.02 мм³. Кристаллическая структура соединения **5a** с маркировкой атомов представлена на рисунке 3. (*E*)-5-фенил-3-((4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метил)фуран-2(3*H*)-он (**5a**) кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе P2₁/c с одной молекулой в независимой части элементарной ячейки.

Исходя из данных РСА, можно сделать вывод, что (*E*)-5-фенил-3-((4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метил)фуран-2(3*H*)-он (**5a**) также находится в *E*-конфигурации, как и его изоструктурный аналог - (*E*)-3-((2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-он (**3a**). Валентные углы практически не изменяются в сравнении с таковыми для (*E*)-3-((2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-она (**3a**).

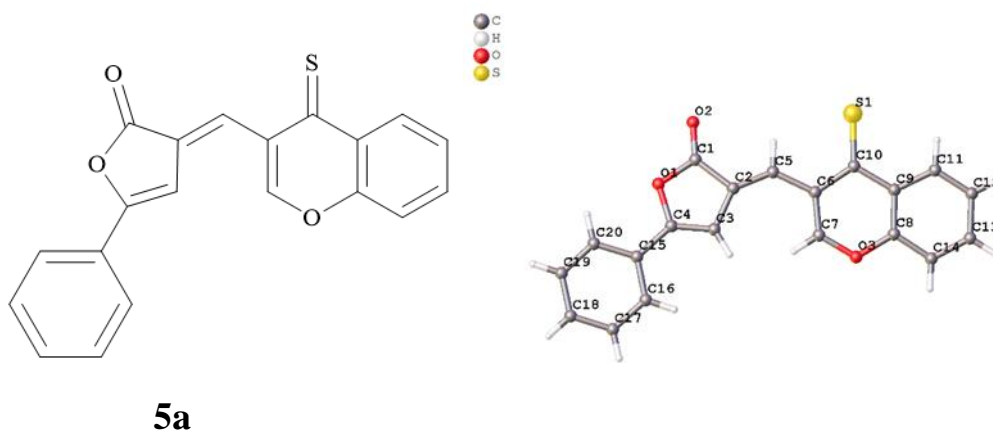
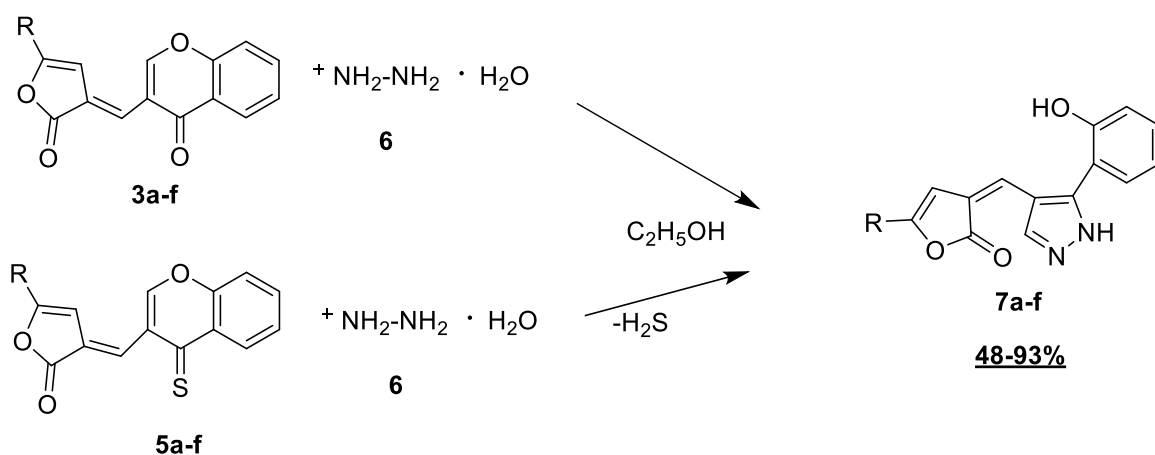


Рис.3 РСА соединения (*E*)-5-фенил-3-((4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метил)фуран-2(3*H*)-он (**5a**).

3. Синтез 3-((5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилден)-5-арилфуран-2(3*H*)-онов.

Учитывая многоцентровость изучаемых соединений **3a-f**, **5a-f**, то перспективными являются изучение их реакционной способности с N-нуклеофилами, что позволит получать различные ряды гетероциклических соединений с разным набором гетероатомов, разных гетероциклических рядов, интересных с точки зрения изучения биологической активности.

В качестве бинуклеофильного реагента нами был выбран гидразин. Подобраны условия проведения реакции. Взаимодействие соединений **3a-f**, **5a-f** с гидразином **6** осуществлялась в растворе этанола, в соотношении исходных реагентов 1:1.



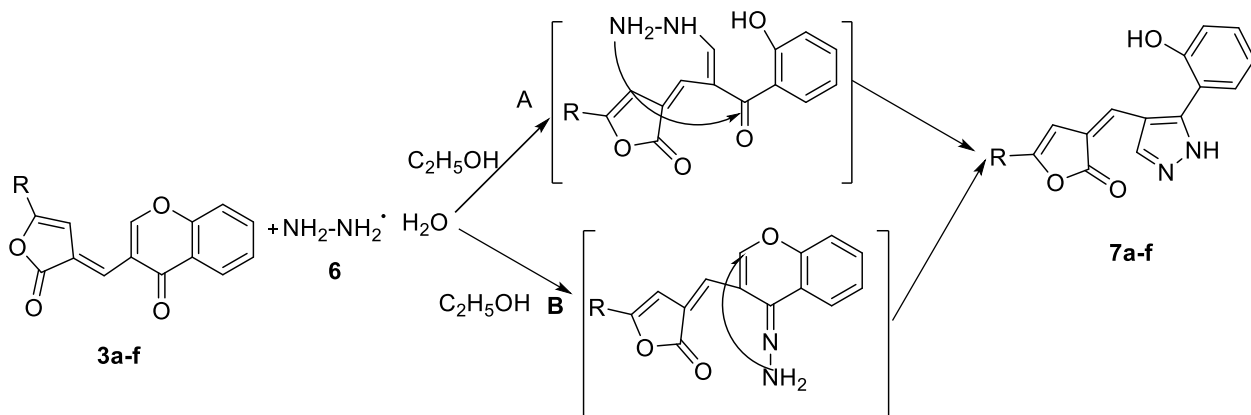
R=Ph(**a**), 4-OCH₃-C₆H₄(**b**), 4-CH₃-C₆H₄(**c**), 4-Cl-C₆H₄(**d**), 4-Br-C₆H₄(**e**), 3,4-CH₃-C₆H₃(**f**)

Установлено, что вне зависимости от используемого субстрата реакция приводит к образованию соединений **7a-f**, охарактеризованных по данным элементного анализа и данным ЯМР спектроскопии как 3-((5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилден)-5-арилфуран-2(3*H*)-оны.

На спектре ЯМР ¹H соединения **7a** присутствуют синглеты фуранового цикла при 7,23 м.д, винильного протона при 7,45 м.д, пиразольного цикла при 8,58 м.д, гидроксильной группы при 9,48 м.д и иминогруппы при 12,68 м.д.

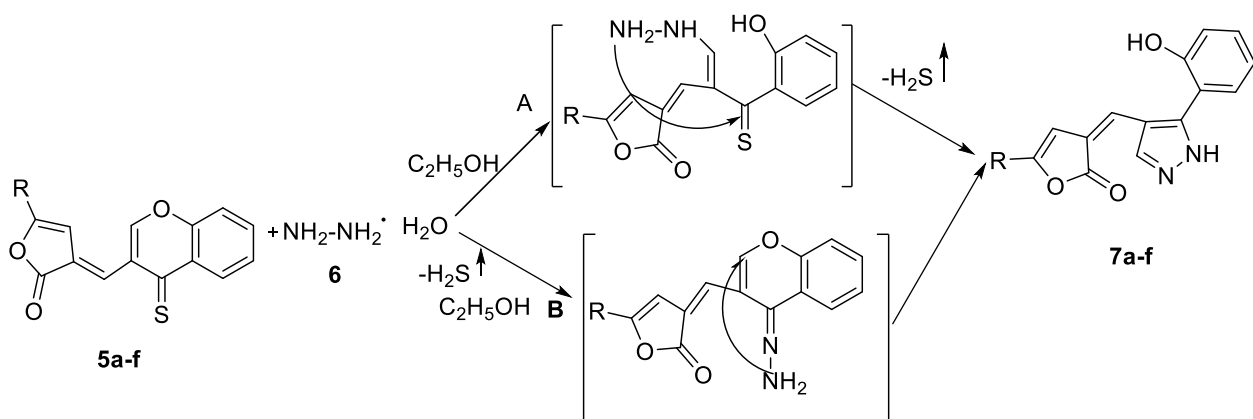
Реакция может протекать по двум вероятным направлениям. Путь А предполагает нуклеофильную атаку гидразина по электронодефицитному атому углерода хроменонового фрагмента с последующей азо-циклизацией по

атому углерода карбонильной группы. В то время как по пути **Б** может осуществляться через первоначальную атаку гидразина атома углерода карбонильной группы и в дальнейшем циклизация с участием атома углерода двойной связи хромененового цикла. При этом путь реакции не влияет на структуру конечного продукта.



Использование в качестве субстратов (E)-5-фенил-3-((4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метил)фуран-2(3*H*)-онов приводит выделению также соединений **7a-f**, получить ожидаемые серусодержащие структуры в используемых условиях не удалось.

Осуществление реакции соединений **5a-f** и гидразином осуществляется, вероятно, по аналогичным направлениям, при этом наблюдается элиминирование молекулы сероводорода, что приводит к образованию 3-((5-(арил)-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-5-арилфуран-2(3*H*)-онов.



R=Ph(a), 4-OCH₃-C₆H₄(b), 4-CH₃-C₆H₄(c), 4-Cl-C₆H₄(d), 4-Br-C₆H₄(e), 3,4-CH₃-C₆H₃(f)

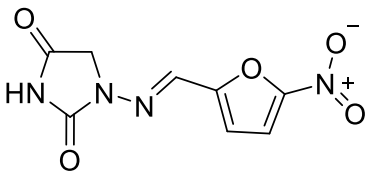
Отсутствие в составе выделенных соединений серы подтверждается данными элементного анализа, спектральные характеристики соединений **7a-f** полученные на основе субстратов **3a-f** и **5a-f** полностью совпадают.

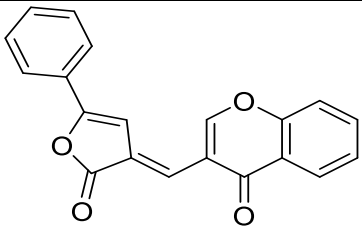
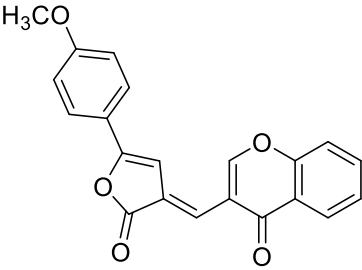
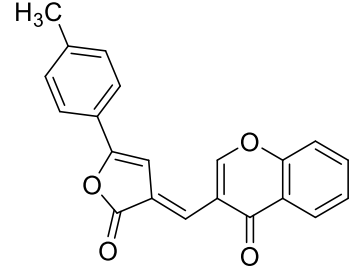
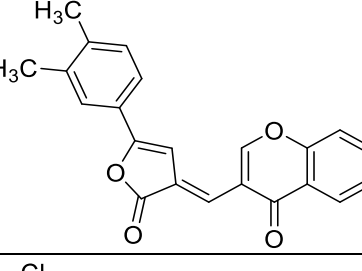
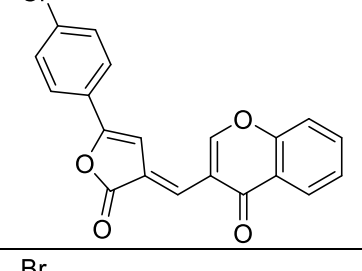
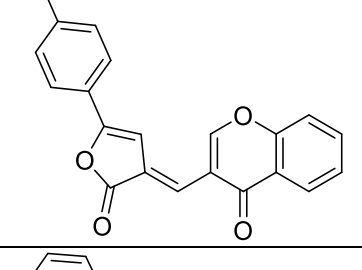
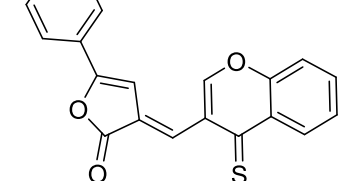
4. Изучение биологической активности

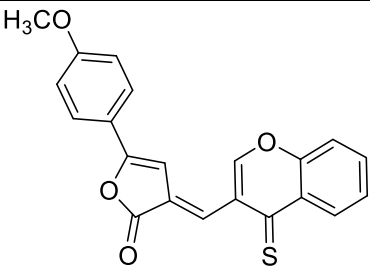
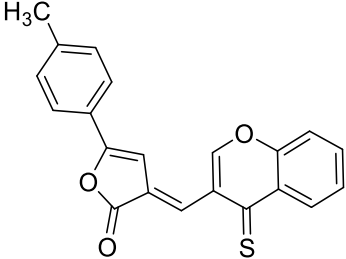
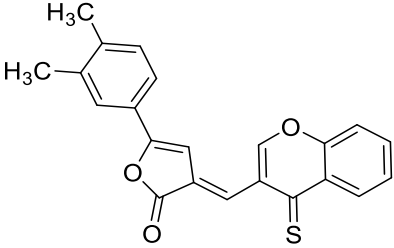
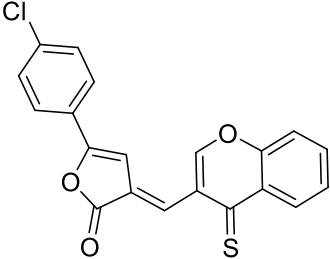
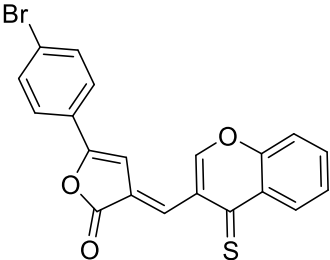
Исследована антибактериальная активность соединений **3a-f**, **5a-f** в отношении грамм отрицательных и грамм положительных бактериальных культур штаммов *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. В качестве препарата сравнения использовали Фурадонин, так как он очень близок по структуре с исследуемыми соединениями.

Результаты исследования приведены в **Таблице 1**. Наибольшая активность в отношении трёх модельных культур бактерий была выявлена для соединения **5a**. При этом в отношении штамма *E. coli* наибольшую активность продемонстрировали соединения **5b** и **5d**. Все соединения слабо влияли в отношении *S. aureus*.

Таблица 1. Антибактериальная активность соединений **3a-f**, **5a-f**.

Соединение	Значение EC ₅₀ (мкг/мл) в отношении бактериальных культур		
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
	10±3	73±6	30±4

	>400	>400	>400
	>400	>400	>400
	>400	>400	>400
	>400	>400	>400
	>400	>400	>400
	>400	224±32	>400
	130±22	265±45	150±32

	70±5	122±19	>400
	97±12	>400	>400
	317±32	>400	>400
	40±7	>400	>400
	>400	175±27	>400

Выводы

1. Подобраны условия синтеза (*E*)-3-((2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-онов, позволяющие получать целевые соединения с хорошими выходами. Предложена схема образования на основе 3*H*-фуранонов и хроменоновым альдегидом в условиях кислотного катализа.

2. На основании данных ЯМР-спектроскопии и РСА определена конфигурация (*E*)-3-((2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)-4*H*-хромен-4-онов, показано, что они существуют в *E*-форме. Устойчивость которой определяется стерическим эффектом.

3. Использование реакции тионирования реактивом Лавессона приводит к получению (*E*)-5-арил-3-((4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилен)фуран-2(3*H*)-онов.

4. Установлено, что наличие в изучаемых гибридных структурах двух неравноценных по реакционной способности гетероциклов определяет возможность на вовлечение в реакции с нуклеофильными реагентами каждого из них. Показано, что наиболее реакционноспособным является хроменоновый фрагмент, изученные превращения протекали только с его участием.

5. Показано, что в изучаемых реакциях (взаимодействие с реактивом Лавессона, гидразином) из двух возможных направлений реакции реализуется превращения с модификацией хроменонового фрагмента, в используемых условиях фураноновое кольцо не подвергается изменениям.

6. Состав и структура всех синтезированных соединений доказана с привлечением данных элементного анализа, ЯМР ¹H-, ¹³C-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа.