

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

Кафедра органической и биоорганической химии

(*E*)-3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-оны. Синтез,  
реакции с нуклеофильными реагентами и биологическая активность

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Биссалиевой Сабины Витальевны

Научный руководитель:

зав. кафедрой, д.х.н., профессор

\_\_\_\_\_

А.Ю. Егорова

Зав.кафедрой:

д.х.н., профессор

\_\_\_\_\_

А.Ю. Егорова

Саратов 2026

## Введение

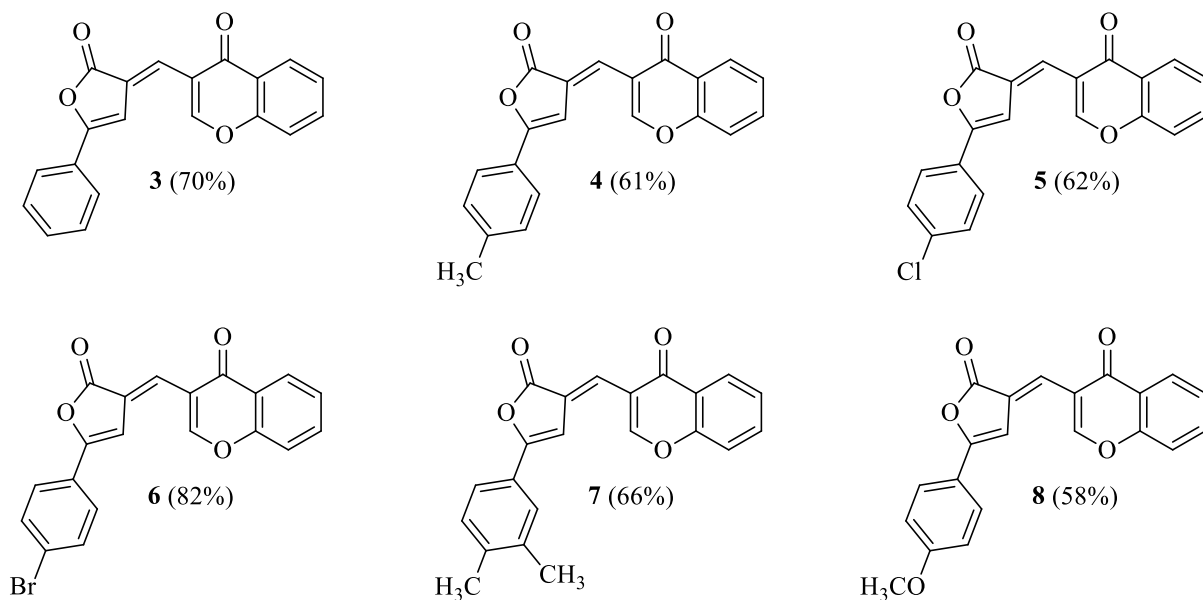
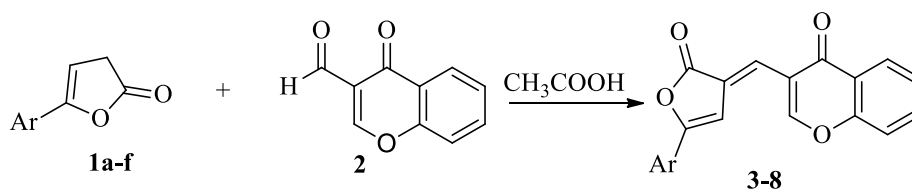
**Актуальность работы.** Гетероциклические соединения представляют собой обширный класс органических молекул, как природного, так и синтетического происхождения, играющий ключевую роль в определении биологической и иной активности многих веществ. В химии гетероциклов приоритетными направлениями являются разработка новых методов синтеза и изучение практической ценности полученных соединений.

Создание новых производных хромен-4(4H)-онов, содержащих реакционные центры, является актуальной задачей органической химии. Поиск путей комбинирования фармакофорных фрагментов открывает возможности для получения систем с практически значимыми свойствами. Введение новых заместителей или модификация основной гетероциклической системы позволяет целенаправленно изменять физико-химические свойства и биологическую активность этих соединений.

**Цель работы.** Целью настоящей работы является разработка методики синтеза 3-[(5-арил-2-оксофуран-3(2H)-илиден)метил]-4H-хромен-4-онов, изучение реакций с нуклеофильными реагентами (гидразином), а также оценка биологической активности синтезированных веществ.

### Основное содержание работы

Синтез 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2H)-илиден)метил]-4H-хромен-4-онов (**3-8**) успешно осуществлен посредством конденсации Кневенагеля 5-R-3H-фуран-2-онов (**1a-f**) с 3-формилхромоном (**2**). Оптимальные условия реакции, приводящие к образованию соединений **3-8**, включали использование эквимолярных соотношений реагентов и ледяную уксусную кислоту в качестве растворителя (схема **1**).



### Схема 1

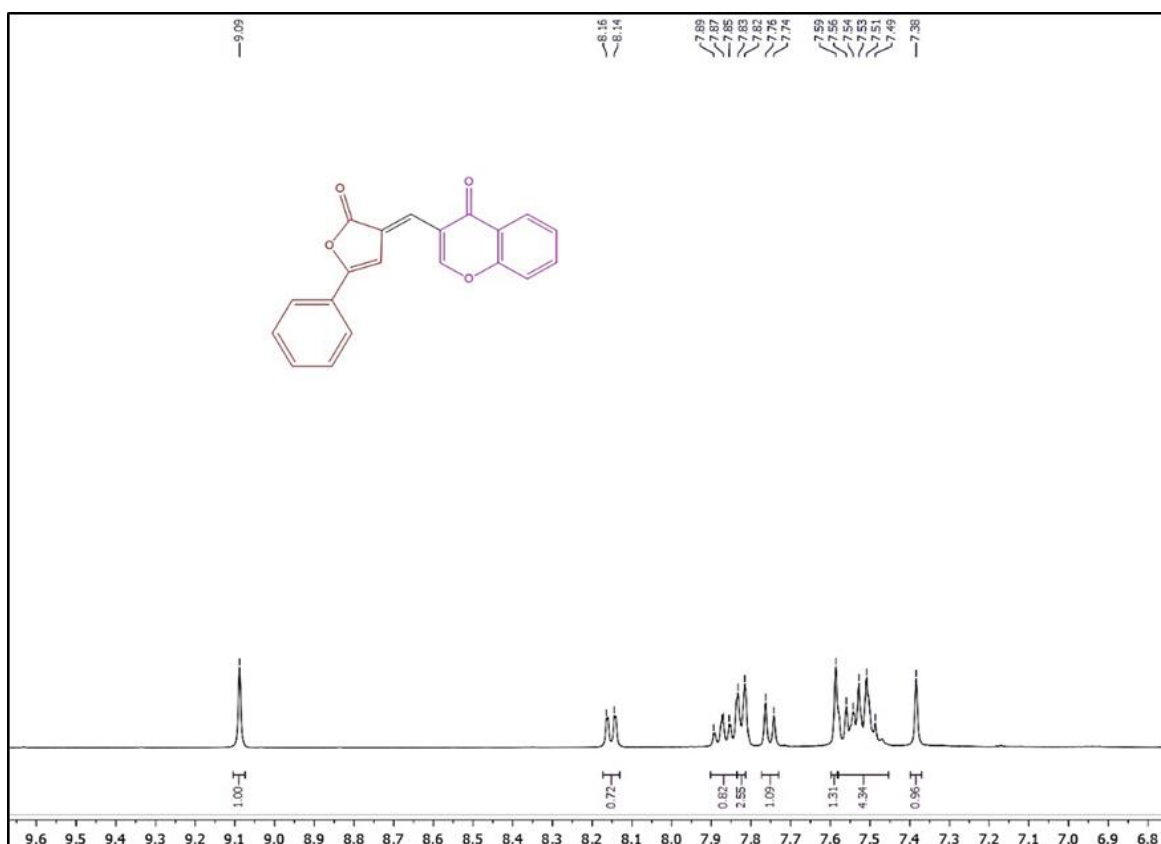
**Таблица 1.** Параметры режима синтеза гибридных структур **3-8**

№ Соед.	Кипячение	
	τ, мин	Выход, %
<b>3</b>	180	70
<b>4</b>	180	61
<b>5</b>	60	62
<b>6</b>	60	82
<b>7</b>	180	66
<b>8</b>	180	58

Структуры всех синтезированных гибридных соединений **3-8** подтверждены комплексом физико-химических методов, включая элементный анализ, ИК-спектроскопию, ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопию, а также двумерную гомоядерную корреляционную спектроскопию NOESY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ).

В ИК-спектрах синтезированных соединений **3-8** регистрируются характеристические полосы поглощения. Валентные колебания лактонной карбонильной группы фуран-2(3*H*)-онового цикла проявляются в интервале 1764–1755  $\text{cm}^{-1}$ . Для карбонильной группы хромен-4-онового фрагмента соответствующая полоса поглощения наблюдается в области 1653–1646  $\text{cm}^{-1}$ .

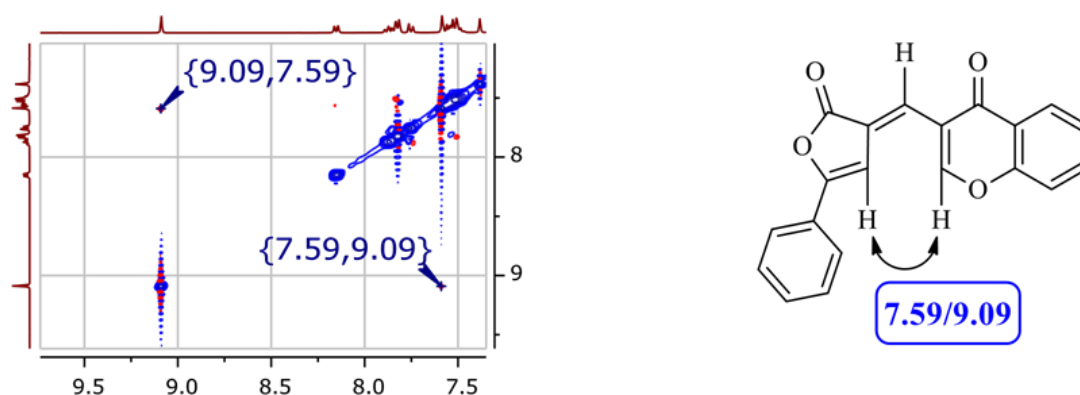
В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах соединений **3-8** (растворитель ДМСО- $d_6$ ) идентифицированы три основные синглетные сигналы. Характерный сигнал протона хромен-4-онового фрагмента проявляется в области 9.06–9.10 м.д., синглет винильного протона фуран-2-онового цикла регистрируется при 7.44–7.67 м.д. и сигнал протона экзоциклической двойной связи (C=C) наблюдается в интервале 7.31–7.42 м.д. (Рисунок 1).



**Рисунок 1.** Протонный ЯМР спектр 3-[(2-оксо-5-фенилфуран-3-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-она (**3**)

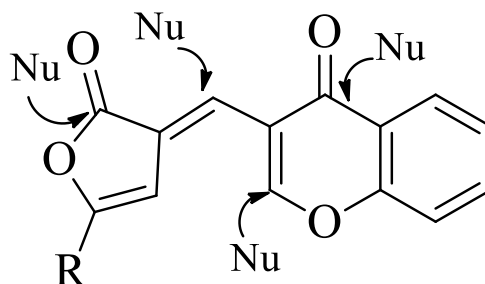
Конфигурационная принадлежность синтезированных структур **3-8** установлена на основании данных ЯМР-спектроскопии, включая двумерную NOESY и одномерные эксперименты с селективным ядерным эффектом Оверхаузера. Показано, что в растворе диметилсульфоксида-*d*<sub>6</sub> все соединения существуют в *E*-конфигурации. Этот вывод базируется на двух наблюдениях: отсутствие дублирования основных резонансных сигналов в <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах и выявление в 2D NOESY-спектрах характерных перекрестных пиков, указывающих на пространственную близость соответствующих протонов.

В соединении **3** в спектре NOESY фиксируется кросс-пик с координатами 7.59/9.09 м.д., отражающий NOE-взаимодействие между протоном при С-4 фуранонового кольца и протоном при С-2 хроменоной системы (рис. 2). Результат подтвержден методом 1D NOESY: при селективном возбуждении одного из этих спинов наблюдается положительный ответ для другого, что однозначно доказывает их геометрическую близость. Полученные данные свидетельствуют об *E*-конфигурации 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3-8**). Отсутствие NOE-взаимодействия между олефиновым протоном экзоциклического С=C-звена и винильным протоном фуран-2-онового цикла служит дополнительным подтверждением сделанного заключения.



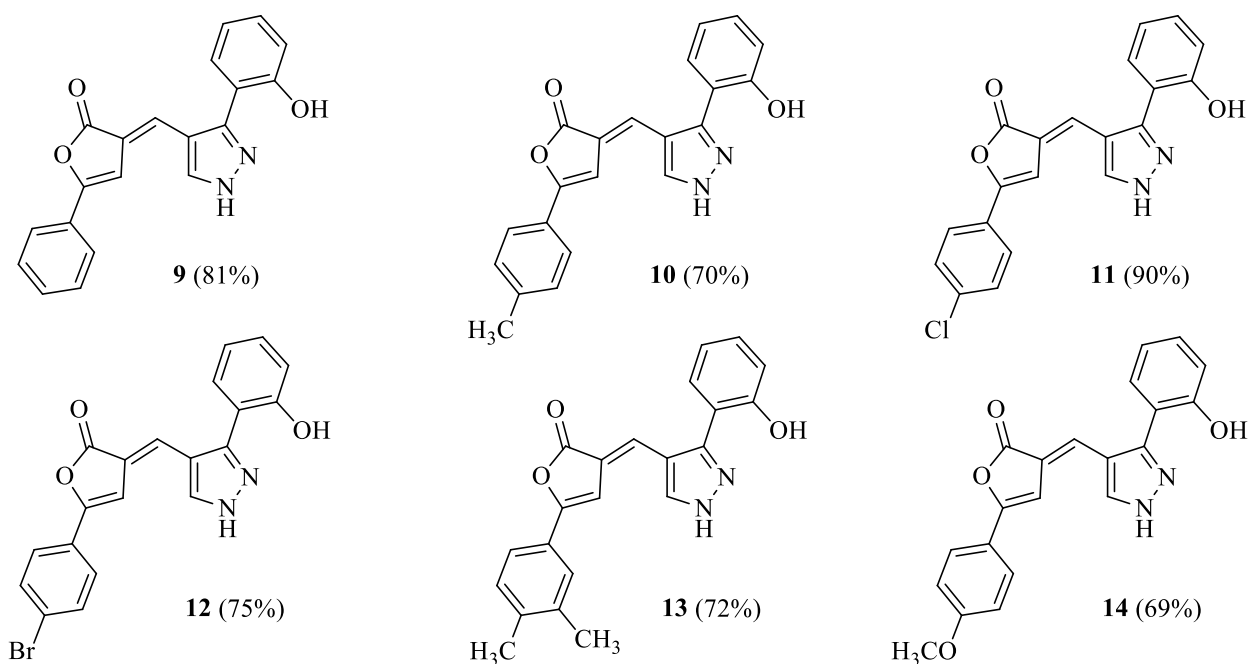
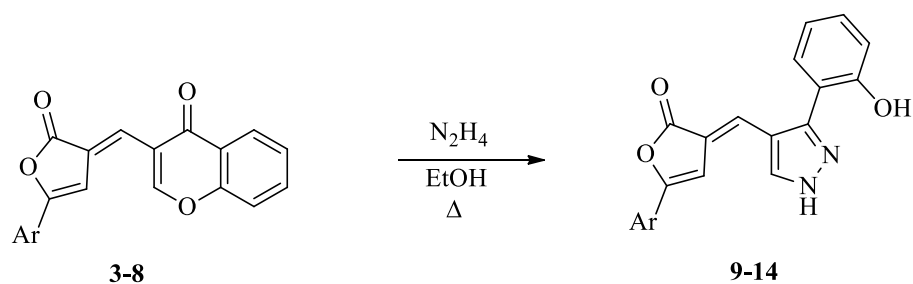
**Рисунок 2.** Фрагмент 2D NOESY спектра соединения **3** с указанием характеристического кросс-пика ( $\delta$  в м.д.)

Данные соединения являются перспективными полифункциональными соединениями, которые содержат ряд неравноценных реакционноспособных центров. Данная особенность обуславливает их высокую привлекательность в качестве субстратов для взаимодействия с нуклеофильными агентами. Направленность определяется как природой используемого нуклеофила, так и условиями проведения реакций.



В качестве нуклеофильного реагента использовался гидразин.

Установлено, что нагревание до температуры кипения эквимольных количеств 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов (**3-8**) и гидразина в этаноле приводит к образованию 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов (**9-14**) с выходами, варьирующимися в диапазоне 69-90% (схема 2).



### Схема 2

Предполагаемый механизм образования 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил)метиле]-5-арилфуран-2(3H)-онов (**9-14**) включает нуклеофильное присоединение гидразина к С-2 положению хромен-4-онового фрагмента по типу аза-Михаэля, с последующим раскрытием пиранового кольца и образованием энгидразинового производного. Циклизация пиразольного цикла происходит в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки аминогруппы на карбонильный атом углерода (C=O) исходного хромен-4-она (схема 3). Наличие фенольного гидроксила в структуре синтезированных соединений **9-14** подтверждено реакцией с хлоридом железа(III) (FeCl<sub>3</sub>), проявляющейся в виде образования зеленого окрашивания.

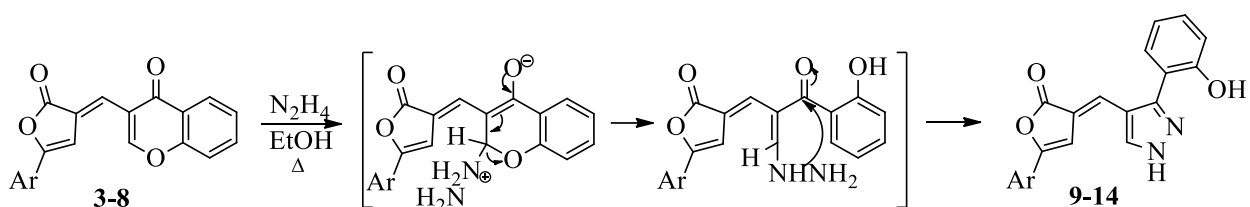
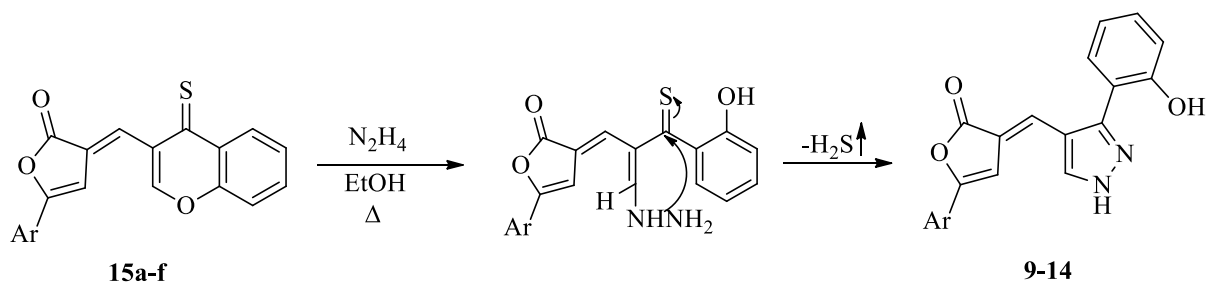


Схема 3

Предпринята попытка задействовать в химическом превращении оба гетероциклических фрагмента исходных субстратов **3-8** — как хромен-4-оновый цикл, так и фуран-2-оновое кольцо. Целью являлось получение продукта, формирующегося в результате последовательного раскрытия обоих кислородсодержащих циклов и завершающегося образованием N-гетероцикла. Для этого изучены реакции соединений **3-8** с избытком гидразина в различных условиях, представленных выше. Установлено, что при всех испытанных режимах реакции единственными выделяемыми продуктами являются 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилден]-5-арилфуран-2(3*H*)-оны (**9-14**). Альтернативные направления реакции в данном случае не реализуются. Совокупность полученных данных в очередной раз свидетельствует о доминирующей реакционной способности хромен-4-онового фрагмента в рассматриваемой системе конкурентных реакционных центров.

3-[(5-(2-Гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилден]-5-арилфуран-2(3*H*)-оны (**9-14**) с выходами в интервале 65–90% получены из (*E*)-5-арил-3-[(4-тиоксо-4*H*-хромен-3-ил)метилден]фуран-2(3*H*)-онов (**15a-f**) с гидразином в аналогичных экспериментальных условиях (схема 4). Введение тиоксогруппы вместо оксогруппы в хромен-4-оновом фрагменте субстратов **3-8** не оказывает влияния на направление их взаимодействия.



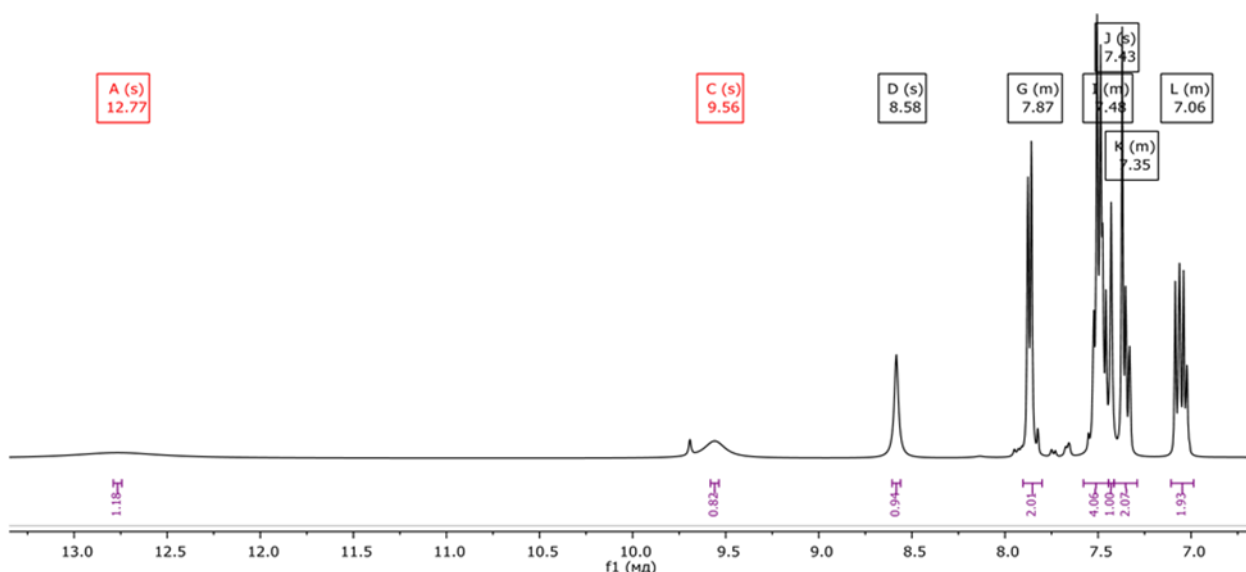
Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**), 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**), 3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**e**), 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**)

#### Схема 4

Состав и структура синтезированных гибридных соединений **9-14** подтверждены комплексом физико-химических методов, включая элементный анализ, ИК-спектроскопию, ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопию на примере 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-фенилфуран-2(3*H*)-она (**9**).

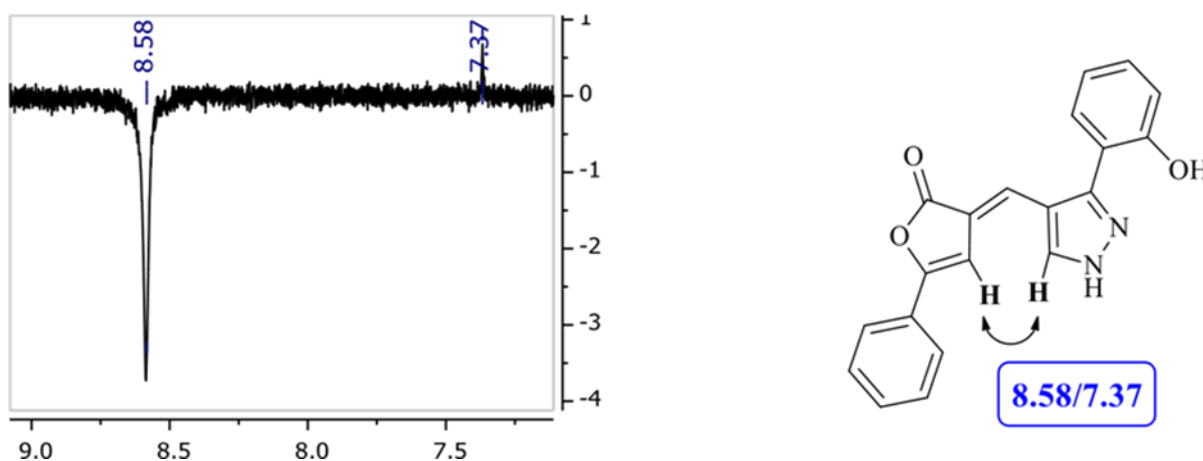
В колебательном спектре соединения 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-фенилфуран-2(3*H*)-она (**9**) идентифицированы следующие характеристические полосы поглощения. Валентные колебания лактонной карбонильной группы проявляются при  $1742\text{ см}^{-1}$ . Поглощение при  $3434\text{ см}^{-1}$  соответствует NH-связи пиразольного цикла. Полоса при  $1624\text{ см}^{-1}$  обусловлена колебаниями азометинового фрагмента (C=N). Наблюдается отсутствие в спектре четко выраженной полосы, характерной для свободной гидроксильной группы (OH). Данный факт, вероятно, свидетельствует об участии гидроксильного заместителя в формировании внутримолекулярной водородной связи.

В протонном ЯМР-спектре соединения **9**, измеренном в ацетоне- $d_6$ , регистрируются два уширенных синглета, отнесение сигналов проведено на основе химических сдвигов фенольного гидроксила  $\delta_{\text{OH}} = 12.77$  и пиразольного NH-протона  $\delta_{\text{NH}} = 9.55$  м.д..



**Рисунок 3.** Протонный ЯМР-спектр 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метилен]-5-фенилфуран-2(3*H*)-она (**9**)

Конфигурационное строение соединений **9-14** установлено методом 1D NOESY-спектроскопии на примере соединения 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-5-фенилфуран-2(3*H*)-она (**9**). При селективном насыщении спиновой системы протона, входящего в состав 1*H*-пиразольного цикла, в спектре регистрируется кросс-пик с координатами 8.58/7.37 м.д.. Данный кросс-пик отражает диполь-дипольное взаимодействие (пространственную близость) между указанным протоном и винильным протоном фуран-2(3*H*)-онового фрагмента (рис. 4). Наличие выявленной корреляции является аргументом в пользу *E*-конфигурации двойной связи в соединениях **9-14**.



**Рисунок 4.** Фрагмент 1D NOESY спектра соединения **9** с указанием характеристического кросс-пика ( $\delta$  в м.д.)

Обобщение результатов ЯМР-спектроскопического анализа позволяет сделать вывод о том, что 3-[(5-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-5-арилфуран-2(3*H*)-оны (**9-14**) характеризуются *E*-изомерией относительно экзоциклической двойной связи. Стабилизация данной конфигурации в растворе обусловлена формированием внутримолекулярной водородной связи между протоном фенольной ОН-группы и атомом азота пиразольного цикла (ОН $\cdots$ N).

Соединения 3-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-оны (**3-8**) не продемонстрировали антибактериальной активности в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных бактериальных штаммов.

Максимальная активность в отношении всех трех тестируемых бактериальных культур зафиксирована для соединения **9**. Синтезированные 3-[(3-(2-гидроксифенил)-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-5-арилфуран-2(3*H*)-оны (**9-14**) продемонстрировали высокий уровень антибактериального действия в отношении *P. aeruginosa*, значения EC<sub>50</sub> для которых составили 3–21 мкг/мл. Данный показатель превышает соответствующие значения для препарата сравнения (фурадонины) в 3–25 раз.

**Заключение.** Разработана методика синтеза 3-[(5-арил-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов, позволяющая синтезировать серию гетероциклических структур, включающих одновременно хромен-4-оновый и фуран-2-оновый фрагменты, основанная на реакции конденсации фуран-2(3*H*)-она и карбальдегида. Обоснована схема реакции, установлена конфигурация 3-[(5-арил-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов.

Установлено, что взаимодействие 3-[(5-арил-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)метил]-4*H*-хромен-4-онов с гидразином в мягких условиях происходит с раскрытием хромен-4-онового цикла, что сопровождается образованием пиразольного гетероцикла.

Проведен анализ антибактериальной активности синтезированных веществ, среди которых выявлены соединения-лидеры.