

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего
образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биоорганической химии

**СИНТЕЗ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА
ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ ПЕРЕАМИНИРОВАНИЯ 3-
[(ДИМЕТИЛАМИНО)МЕТИЛЕН]ХРОМАН-2,4-ДИОНА**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента (ки) IV курса 412 группы

направлению 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Гребенникова Виктория Александровна

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

Доцент,

д.х.н.

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

О.А. Мажукина

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

Профессор, д.х.н.,

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

А.Ю. Егорова

инициалы, фамилия

Саратов 2026

Актуальность и цель работы. Аминометиленовые производные хромен-2-онов относятся к важнейшему классу полифункциональных гетероциклических соединений. Они сочетают лактонный цикл, экзоциклическую двойную связь C=C и карбонильную группу в положении 4, что делает их универсальными синтонами для направленного синтеза гибридных и конденсированных гетероциклических систем [1, 2]. Реакции переаминирования енаминовых производных хромен-2-онов являются эффективным инструментом модификации структуры и позволяют вводить различные N-гетероциклические заместители. Научная новизна настоящего исследования заключается в первом систематическом изучении реакции переаминирования 3-((диметиламино)метил)-4-оксохромен-2-она и его 4-тиоксоаналога с 1,2,4-триазол-3-амином, а также в установлении особенностей стереохимии образующихся продуктов и их структурной характеристики современными спектральными методами. Практическая значимость работы состоит в разработке доступных методов синтеза новых гибридных кумарин-триазольных систем, перспективных в качестве потенциальных биологически активных соединений, в том числе ингибиторов ферментов или антимикробных агентов.

Цель работы: изучение особенности взаимодействия 3-диметиламинометил-4-оксохромен-2-он и его тио-аналога в реакции переаминирования с 1,2,4-триазол-3-амином

Основное содержание работы

Исходные соединения — 3-((E)-((диметиламино)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохромен-2-он (3) и его 4-тиоксоаналог (4) —

синтезированы по модифицированным методикам. Соединение **3** получено взаимодействием 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она с ДМФА-ДМА в реакторе Monowave 50 (105 °С, 2 ч, выход 27–35 %). Тионирование проводили реагентом Лавессона в толуоле (4 ч, выход 45 %).

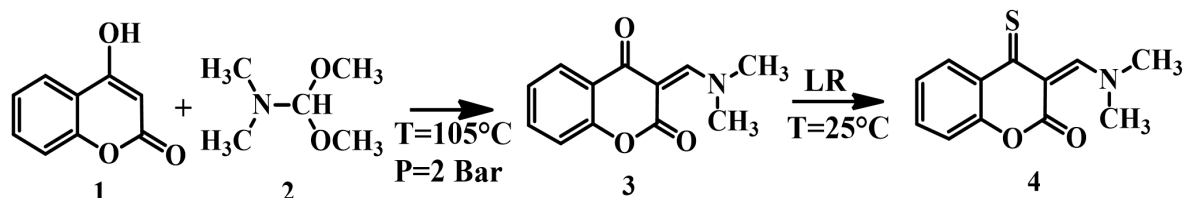


Схема 1.

Структура подтверждена ИК- и ^1H ЯМР-спектроскопией. В ИК-спектре **3** присутствует полоса $\text{C}=\text{O}$ лактона при 1720 см^{-1} , в спектре **4** появляется характерная полоса $\text{C}=\text{S}$ при $\sim 1260\text{ см}^{-1}$. В ^1H ЯМР обоих соединений наблюдаются синглет $6\text{H N}(\text{CH}_3)_2$ при 3.10 м.д., сигнал винильного протона при 6.17–6.85 м.д. и мультиплет ароматических протонов.

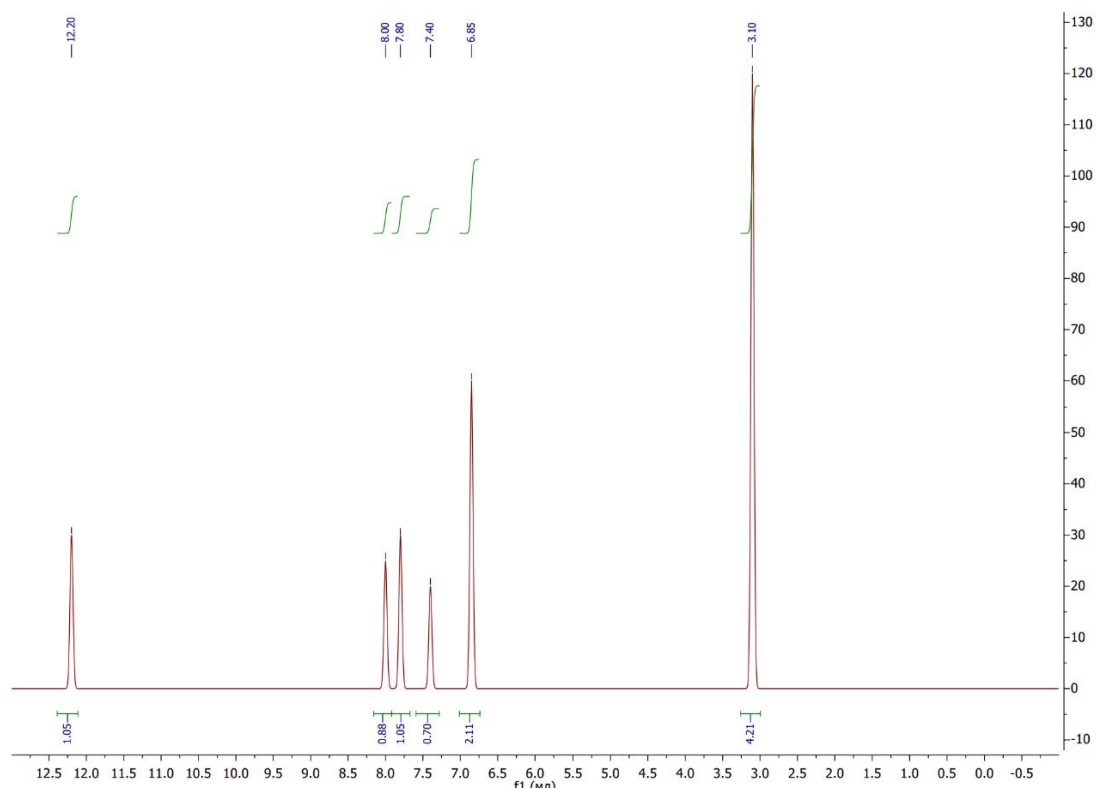


Рис 1. ЯМР ^1H спектр диметиаминметилен-2*H*-хроман-2,4-диона

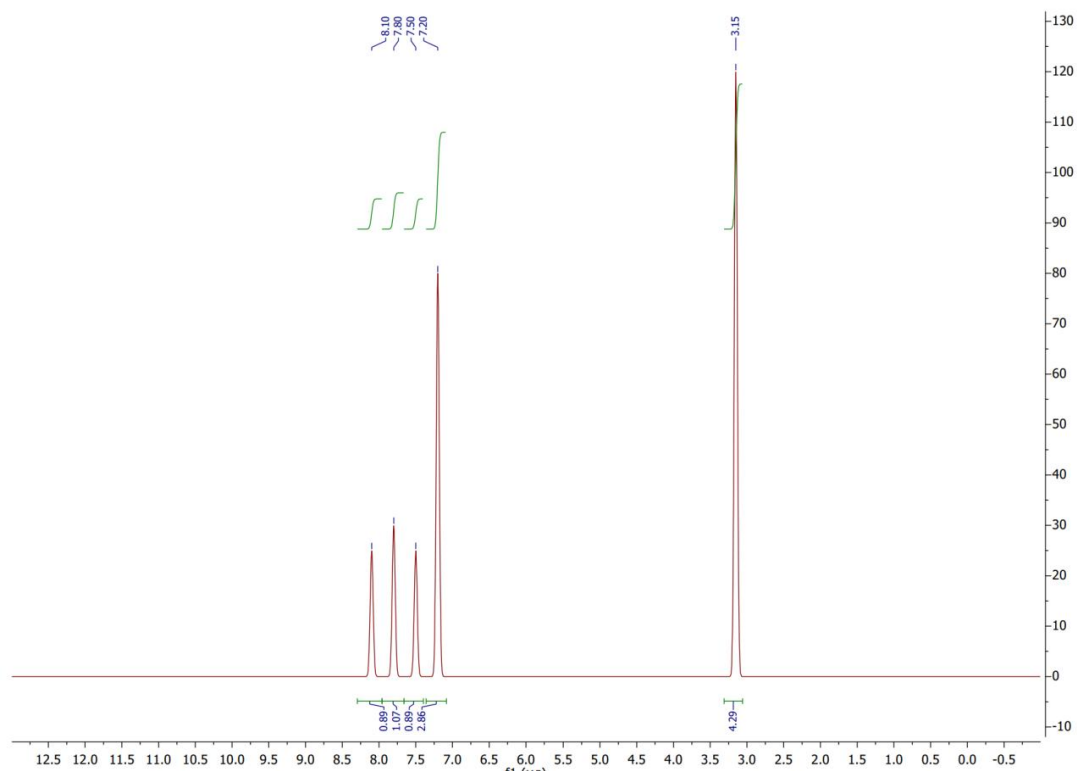


Рис 2. - ЯМР¹H спектр Диметиламинометилден-4-тиоксохромено-2-она

1.1. Исследование реакции переаминирования диметиламинометилден-4-(тио)(оксо)хромен-2-онов

Реакция переаминирования проводилась при взаимодействии соединений **5,6** с 1,2,4-триазол-3-амином в этаноле при комнатной температуре. Выход целевых продуктов — 3-((4*H*-1,2,4-триазол-3-иламино)метилден)-3,4-дигидро-4-(тио)оксохромен-2-онов (**7a,8a** и **7b,8b**) — составил 25–30%.

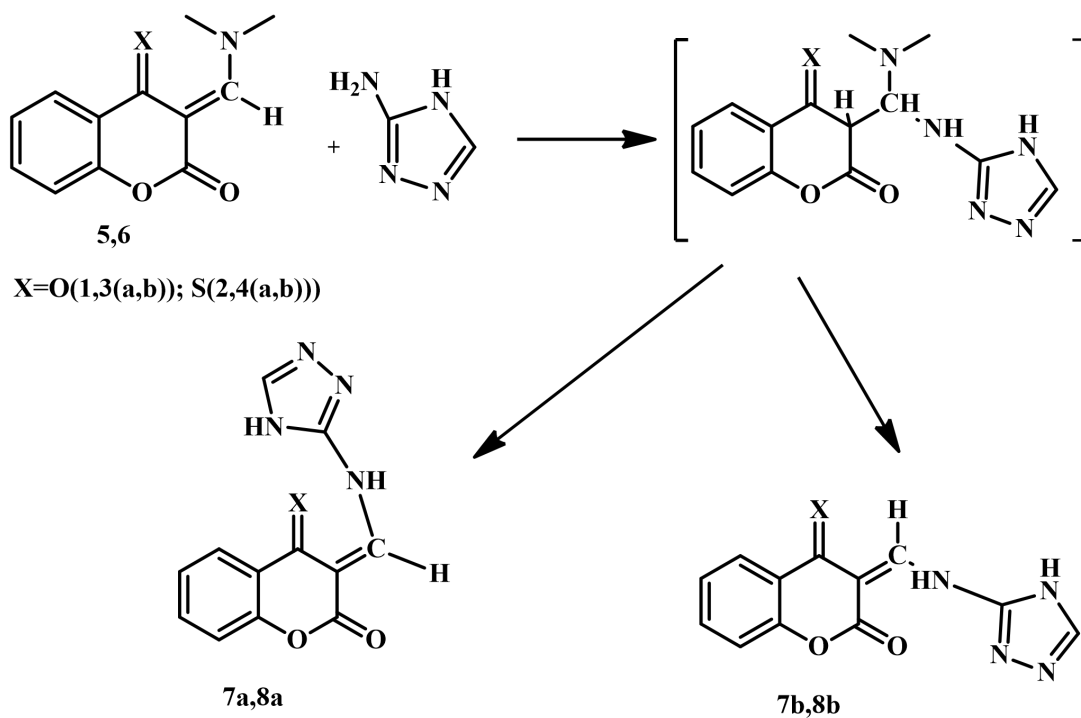


Схема 2.

Механизм включает нуклеофильную атаку аминогруппы триазола по β -углероду енаминной системы (по типу реакции Михаэля) с последующим элиминированием диметиламина. DFT-расчёты (B3LYP/6-31G(d)) показали предпочтительность *Z*-изомера, стабилизированного внутримолекулярной водородной связью

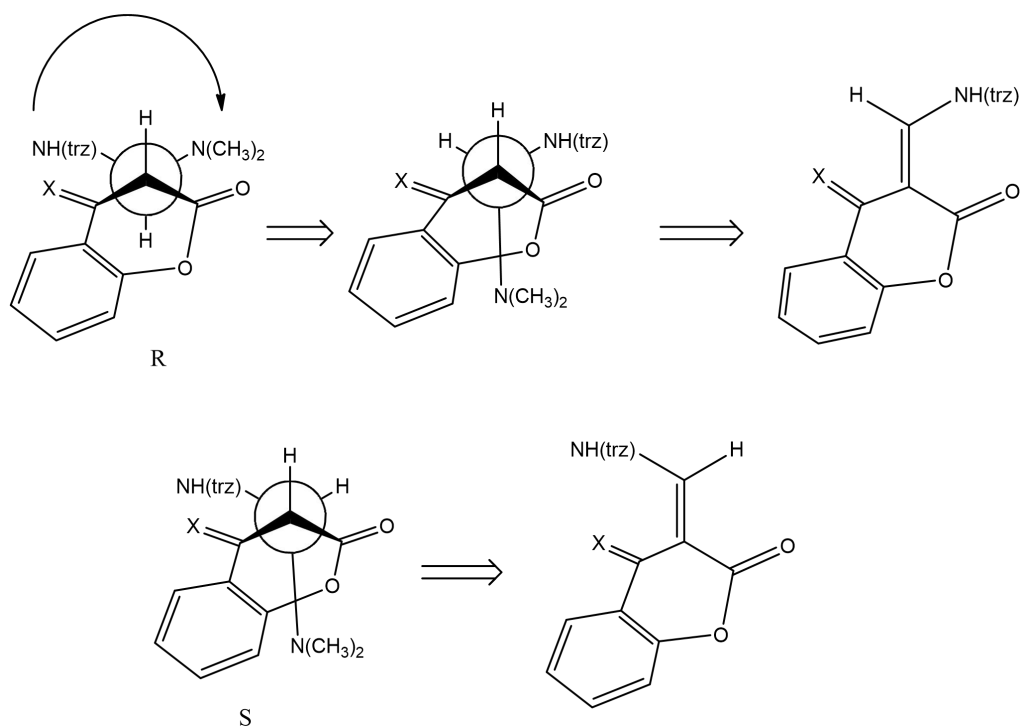


Схема 3.

Для тиоксопроизводного реакция протекает с более высокой скоростью, что объясняется повышенной электрофильностью тиокарбонильной группы, облегчающей нуклеофильную атаку, что связано с электронными эффектами: атом серы увеличивает электрофильность двойной связи $C=N$, облегчая атаку нуклеофила; стереоэлектронными факторами: тиокарбонильная группа создает менее стерически затрудненное окружение для взаимодействия с триазол-3-амином.

Согласно расчетным данным геометрии молекул *E* и *Z* изомеров (функционал B3LYP с базисным набором 6-31G(d,p)) и энергии их образования, можно отметить, что изомеры 7b и 8b являются предпочтительными и стабилизированы водородной связью между водородом экзоциклической аминогруппы и лактонным карбонилем.

Таблица 1. Относительные значения энергии (ед. Хартри) *E*-, *Z*-форм енаминов на уровне теории B3LYP/6-311++G(d).

Соединение	Z-изомер	E-изомер
7	-906,998839	-906,9882658
8	-1229,930188	-1229,9571676

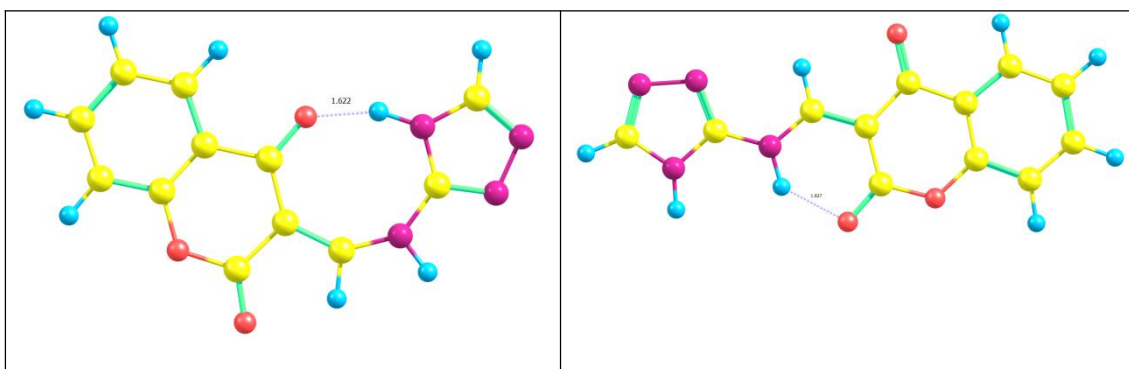


Рис. 1 Оптимизированная структура соединения 3a (E-изомер)

Рис. 2 Оптимизированная структура соединения 3b (Z-изомер)

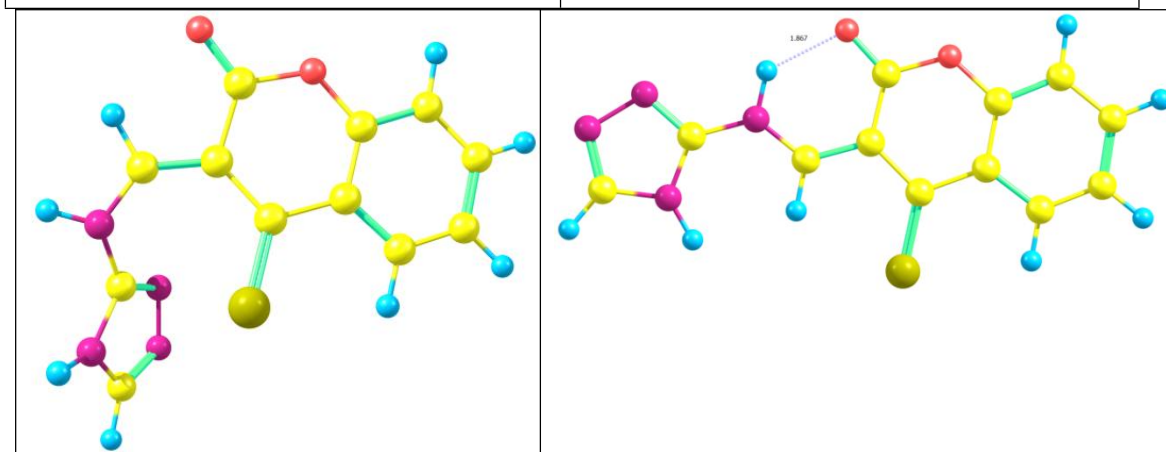


Рис. 3 Оптимизированная структура соединения 4a (Z-изомер)

Рис. 4 Оптимизированная структура соединения 4b (E-изомер)

В соответствии с полученными данными (рис. №1,2), рассчитанными в вакууме, путь реакции присоединения через R-изомер для субстрата 5, приводящий в конечном итоге к Z аддукту 8b,

является более благоприятным, т.к. как энергия образования интермедиата, так и энергия образования конечного продукта ниже, чем в случае альтернативного пути. Аналогичная картина наблюдается и в случае тиона **6** – через R интермедиат в *E* аддукт. Таким образом можно сделать вывод, что в результате реакции переамминирования происходит изменение конформации относительно кратной связи продукта. В пользу этого факта свидетельствует смещение сигнала протона при метилиденовом атоме углерода в более сильное поле вследствие изменения пространственного окружения.

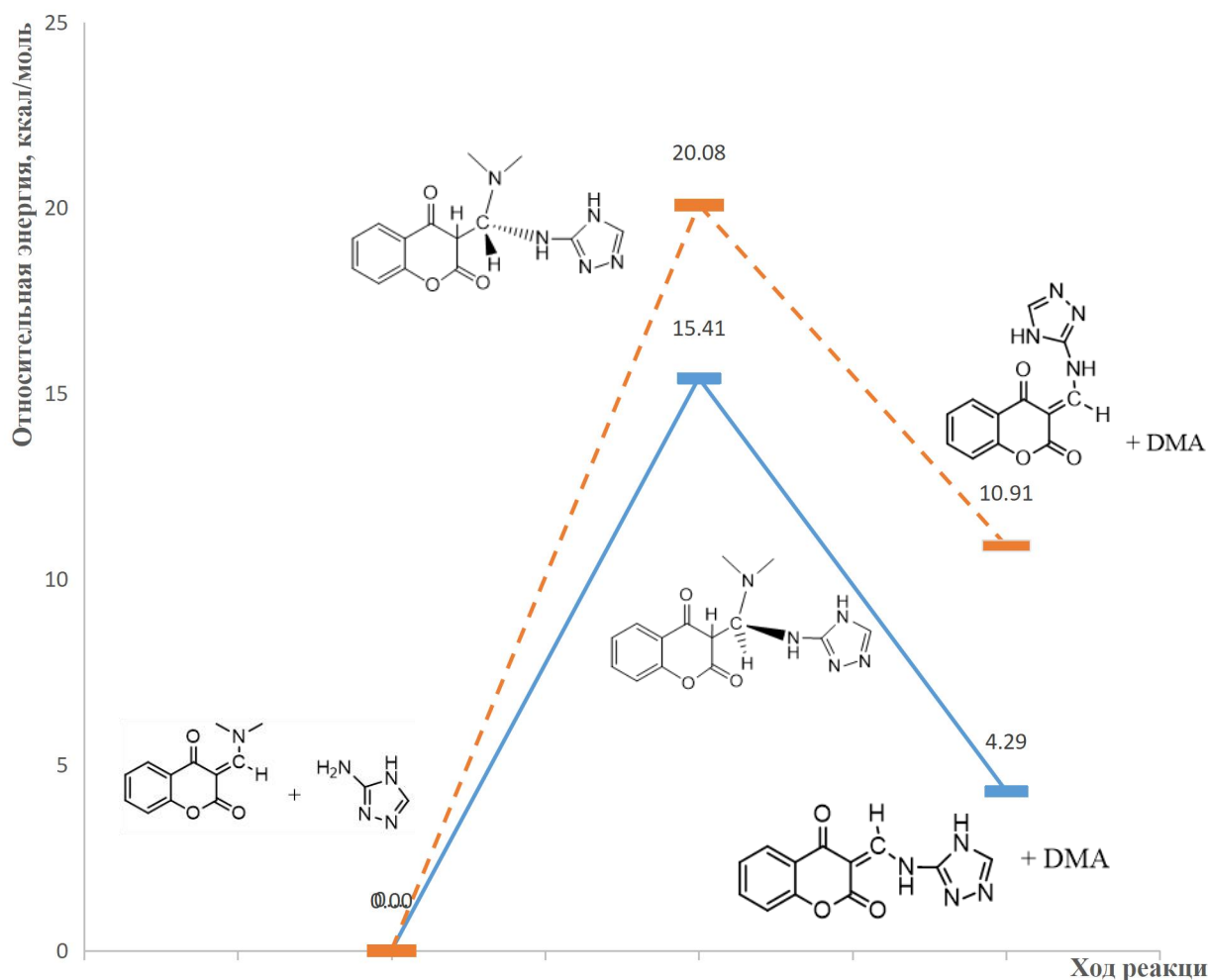


Рисунок №5. Энергетическая диаграмма реакции переамминирования (E)-((4H-1,2,4-триазол-3-иламино)метилена) - хроман-2,4-диона (**5**)

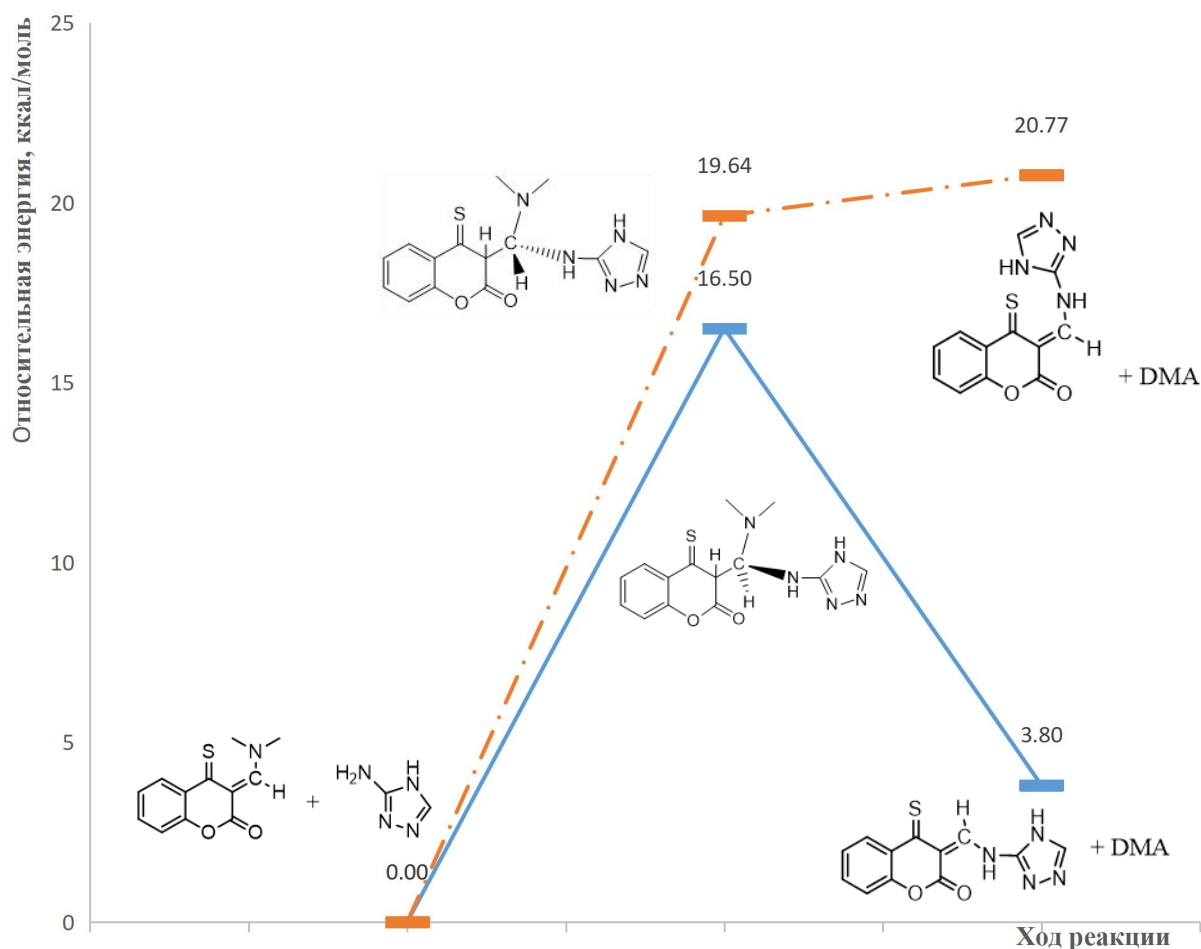


Рисунок №6. Энергетическая диаграмма реакции прерамминирования *(Z)*-((4*H*-1,2,4-триазол-3-иламино)метиле)н)-3,4-дигидро-4-(тио)оксохромен-2-она (**6**) в **8b**.

Строение продуктов подтверждено данными ИК и ЯМР-спектроскопии. Сравнительный анализ экспериментально полученных и теоретически рассчитанных ЯМР ^1H спектров (табл. 2) так же согласуется с вышесказанным, за исключением того факта, что в целом сигналы в экспериментально полученном спектре смещены в более сильное поле по сравнению с расчетными данными.

Таблица 1. Ключевые сигналы ЯМР ^1H спектров оптимизированных структур изомеров (*E*, *Z*) соединений **7** и **8**

№ соединения	Ключевые сигналы, м.д.	Эксперимент	Расчет	
			E	Z
7	=C <u>H</u> - (экзо)	8,3	9,86	8.84
	NH (экзо)	9,80	12,61	7.15
	NH (эндо)	8,1	9,62	9.17
	=C <u>H</u> -(цикл)	7,9	8,47	8.53
8	=C <u>H</u> - (экзо)	8,45	9,81	-
	NH (экзо)	10,2	12,51	-
	NH (эндо)	7,80	9,02	-
	=C <u>H</u> -(цикл)	7,60	8,38	-

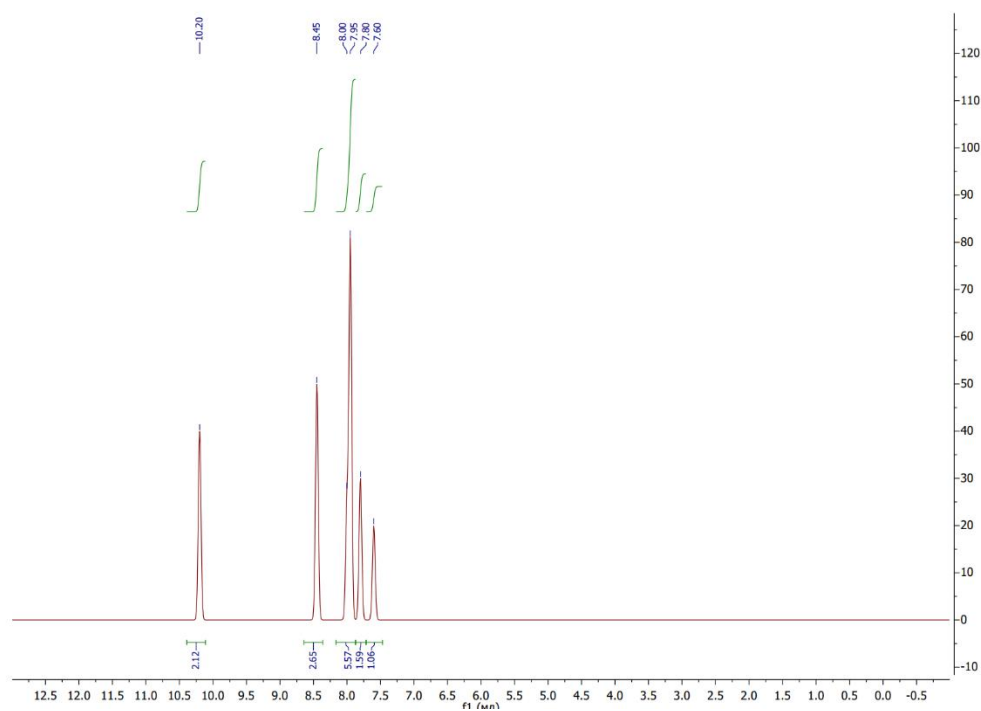


Рис №7. ЯМР ^1H спектр (*E*)-((4H-1,2,4-триазол-3-иламино)метилен) - хроман-2,4-диона

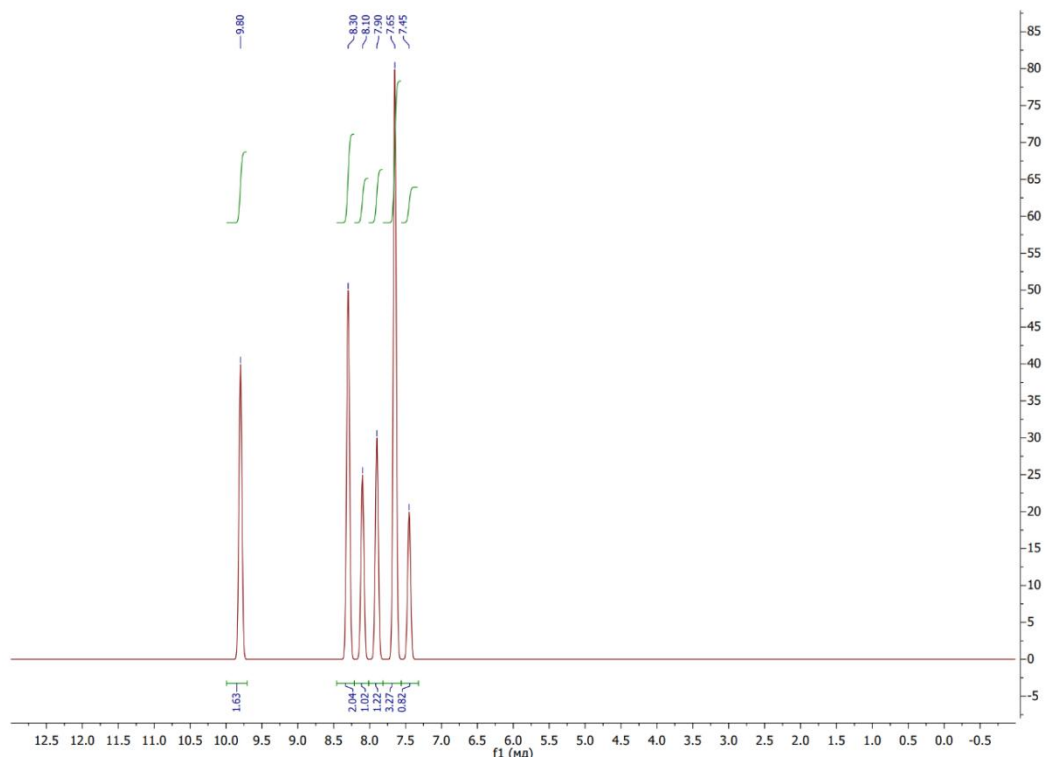


Рис №8. ЯМР¹H спектр (Z)-((4H-1,2,4-триазол-3-иламино)метиле)-3,4-дигидро-4-(тио)оксохромен-2-она.

1.2. Образование конденсированных систем (с 2-аминобензимидазолом)

Одним из важнейших направлений настоящей дипломной работы являлось изучение взаимодействия 3-((диметиламино)метиле)хромен-2,4-диона **3** с 2-аминобензимидазолом — бинуклеофильным реагентом, способным участвовать как в реакции переаминирования, так и в последующей внутримолекулярной циклоконденсации. Данная реакция представляет значительный интерес для целенаправленного синтеза конденсированных гетероциклических систем, сочетающих в своей структуре кумариновый и бензимидазольный фармакофоры.

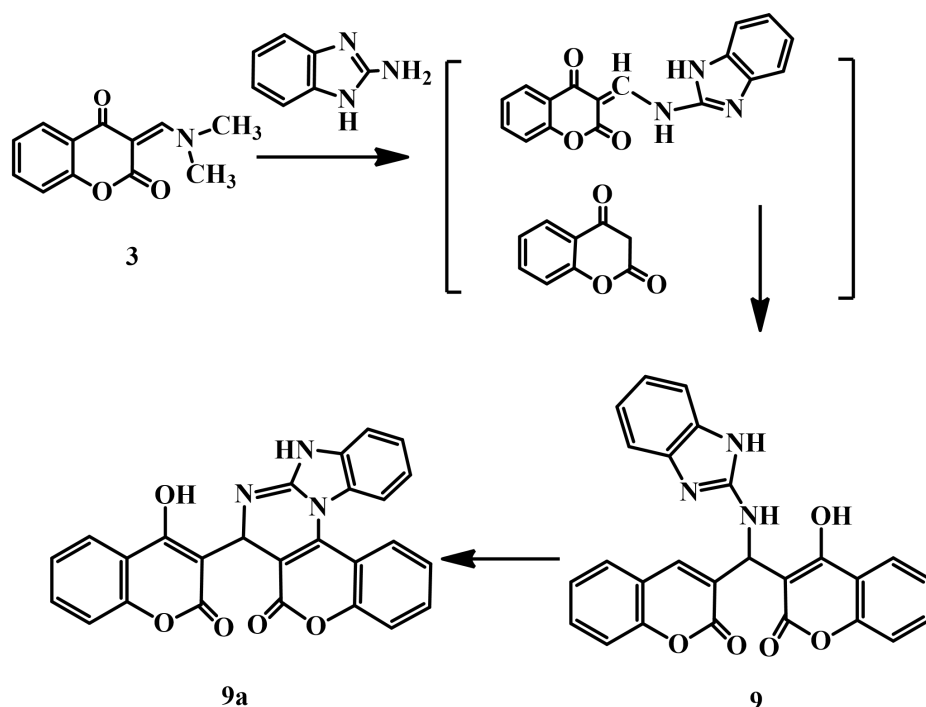


Схема 4.

Реакция 3-((*E*)-((диметиламино)метиле́н))-4-оксо-3,4-дигидро-2*H*-хромен-2-она (**3**) с 2-аминобензимидазолом протекает при кипячении в изопропиловом спирте и приводит к образованию продукта переаминирования — 3-((1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-иламино)метиле́н)-3,4-дигидро-4-оксохромен-2-она (**9** и **9a**).

Структура продуктов подтверждена данными ИК- и ^1H ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектре соединения **9** отсутствуют полосы поглощения диметиламиногруппы исходного енамина. Появляется широкая полоса валентных колебаний NH-групп в области 3120–3380 см^{-1} , полоса лактонного карбонила смещена в область 1670–1685 см^{-1} , что указывает на участие карбонильной группы в образовании внутримолекулярной водородной связи.

В спектре ^1H ЯМР (DMSO-d_6) полностью исчезает интенсивный синглет шести протонов $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ при $\delta \approx 3.10$ м.д. Появляются

широкие синглеты NH-протонов бензимидазольного фрагмента в области δ 11.80–12.70 м.д., синглет винильного протона $\text{CH}=\text{N}$ при δ 8.40–8.60 м.д. и мультиплет ароматических протонов в области 7.05–8.25 м.д. Положение сигналов NH-протонов и винильного протона свидетельствует о преимущественном образовании *Z*-изомера, стабилизированного внутримолекулярной водородной связью.

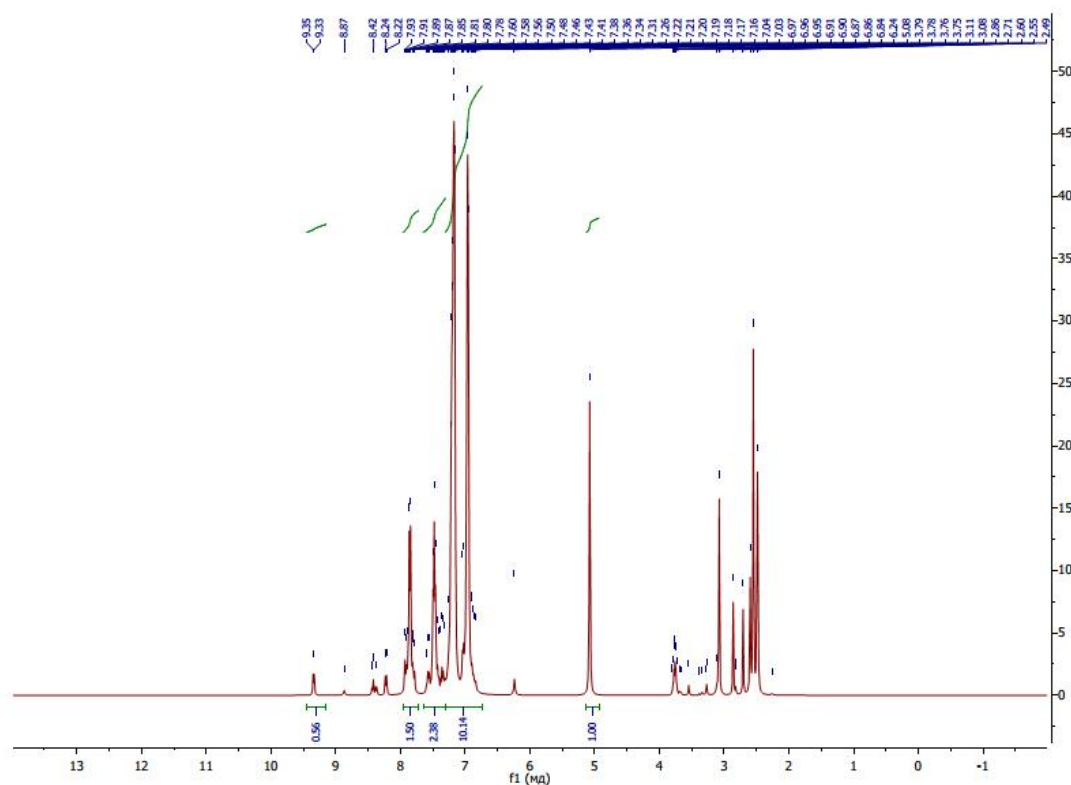


Рис №9. ЯМР¹H 7-(4-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)-7,9-дигидро-6*H*-бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]хромено[3,4-*e*]пиримидин-6-он (9)

Доказательства строения по данным ¹H ЯМР-спектроскопии. В спектре продукта (9) полностью исчезает характерный интенсивный синглет шести протонов диметиламиногруппы исходного соединения при $\delta \approx 3.10$ м.д. Это свидетельствует о полном замещении диметильной аминогруппы.

Для подтверждения чистоты полученного соединения (**9**) и оценки изомерного состава был использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Анализ проводили на хроматографе Dionex Ultimate 3000 (Thermo Scientific, США) с диодно-метричным детектором DAD 3000 с УФ-детектором (длина волны 254 нм и 280 нм). Условия: колонка C18 (150 × 4,6 мм, 5 мкм), подвижная фаза — градиент ацетонитрил/вода (с 0,1 % трифторуксусной кислотой), скорость потока 1,0 мл/мин.

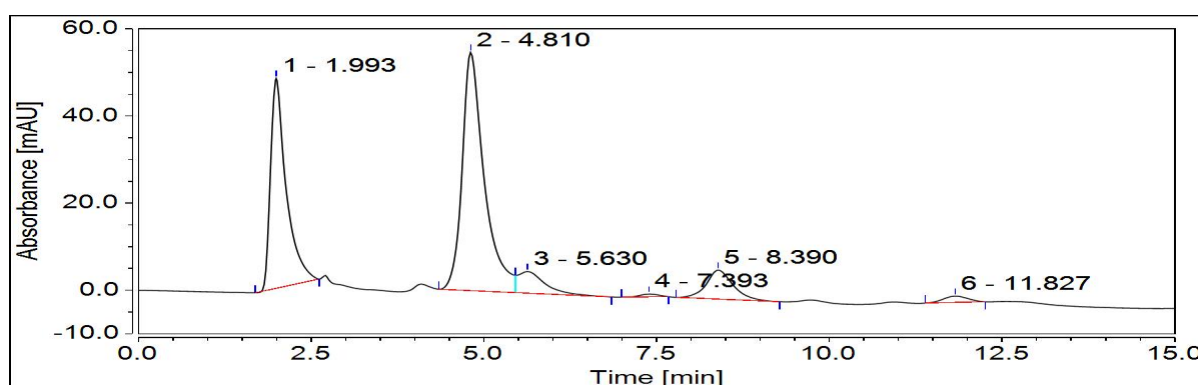


Рис №11. Хроматографический контроль процесса получения соединения (**9**)

Основной пик с временем удерживания $R_t = 4.810$ мин, соответствующий интермедиату **9**, с площадью более 96–98 %. В УФ спектре имеются полосы с λ_{\max} 260-280 нм и λ_{\max} 300-320 нм соответствующие $\pi-\pi^*$ $n-\pi^*$ переходам ароматических колец и енкарбонильного фрагмента бискумаринового скелета соответственно. Наличие незначительного пика с близким временем удерживания ($R_t \approx 8,1$ мин) свидетельствует о присутствии малого количества интермедиата переаминирования, о чем свидетельствует небольшой батохромный сдвиг интенсивного сигнала $n-\pi^*$ перехода с λ_{\max} 350 нм, соответствующего сопряженной енаминовой системе

1.3. Трёхкомпонентные реакции с системой ДМФА-ДМА

Одним из эффективных и современных подходов в синтезе аминометилиденных производных хроман-2,4-диона является использование N,N-диметилформамиддиметилацетала (ДМФА-ДМА) в трёхкомпонентных реакциях. ДМФА-ДМА выступает в роли удобного C1-синтона, позволяющего вводить диметиламинометиленовый фрагмент в структуру кумарина в одну стадию. Такие реакции обладают высокой атомной экономичностью и соответствуют принципам «зелёной» химии.

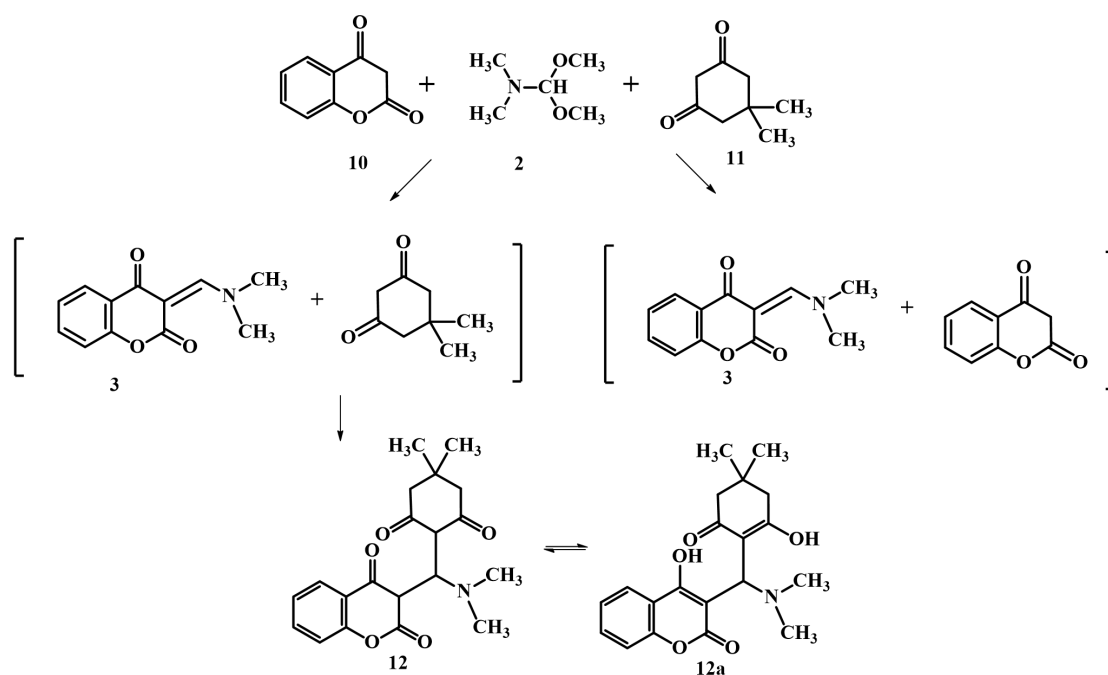


Схема 10.

В рамках настоящей работы изучена трёхкомпонентная реакция 4-гидрокси-2H-хромен-2-она 10 с ДМФА-ДМА, а также возможность её сочетания с последующими превращениями N-нуклеофилов в одну реакционную посуду (one-pot процессы).

Основная трёхкомпонентная система включает 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-он **10** и избыток ДМФА-ДМА **2**. Реакция протекает при нагревании (как в классических условиях, так и под микроволновым облучением), приводя к образованию 3-((*E*)-((диметиламино)метилена)-4-оксо-3,4-дигидро-2*H*-хромен-2-она (**12** и **12a**) с выходом до 27–35 %.

Полученный енамин (**12**) является ключевым интермедиатом для дальнейших превращений, в том числе реакций переаминирования с различными N-нуклеофилами (1,2,4-триазол-3-амин, 2-аминобензимидазол) и присоединения к 1,3-дикарбонильным соединениям (димедон). Таким образом, трёхкомпонентная реакция с участием системы ДМФА-ДМА позволяет в одну стадию получать полифункциональный синтон, открывающий широкие возможности для направленного синтеза гибридных гетероциклических систем.

В ИК-спектре соединения (**12**) присутствуют характерные полосы поглощения: 1680 см⁻¹ — валентные колебания лактонной карбонильной группы (C=O); 1620 см⁻¹ — колебания C=O связи енкарбонильного фрагмента; 1585 и 1505 см⁻¹ — колебания C=C связей ароматического кольца и сопряжённой системы.

Отсутствие широкой полосы гидроксильной группы (около 3200–3400 см⁻¹) подтверждает существование продукта в трикарбонильной форме **12**

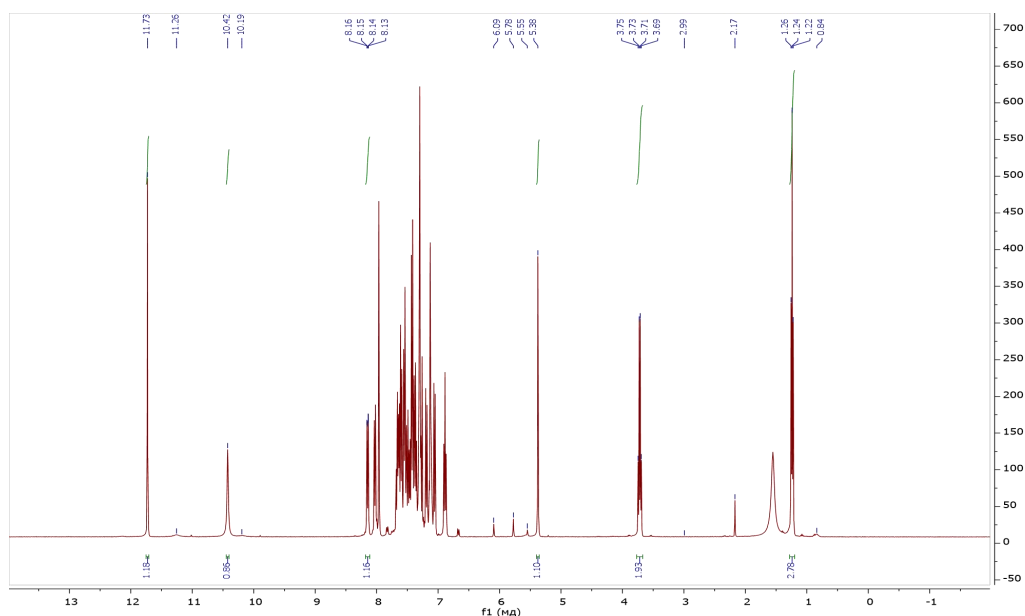


Рис №11. ЯМР¹H 3-[(диметиламино)(2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогексил)метил]-4-гидроксициклогексан-2-он

В спектре ¹H ЯМР (DMCO) соединения (**12**) наблюдаются следующие характерные сигналы: интенсивный синглет шести протонов диметиламиногруппы при δ 3.10 м.д.; синглет винильного протона экзоциклической двойной связи CH=N при δ 6.85 м.д.; мультиплет ароматических протонов в области δ 7.30–8.10 м.д. (4H).

Для оценки координационных свойств соединения **12a**, содержащий несколько карбонильных групп и потенциальные донорные атомы азота и кислорода, он был введён в реакцию комплексообразования с ацетатом

меди(II).

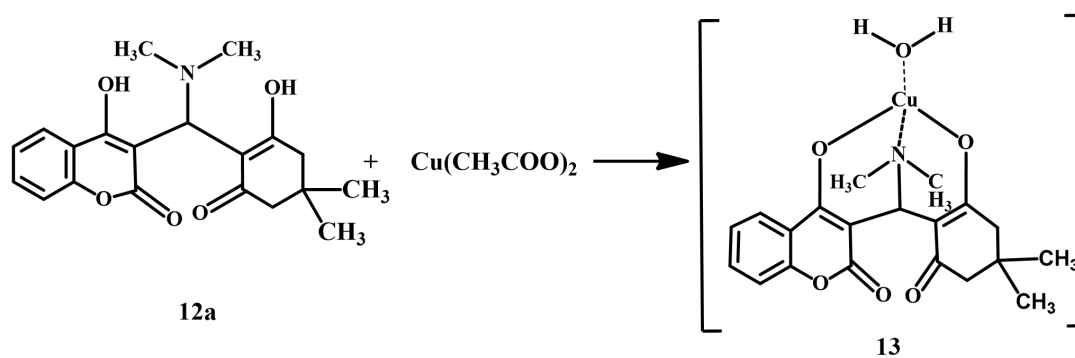


Схема 11.

В ИК-спектре комплекса **53** наблюдается значительное низкочастотное смещение (на 15–45 cm^{-1}) полос поглощения карбонильных групп как кумаринового фрагмента, так и кетонных групп димедонового остатка. Это свидетельствует о влиянии иона металла посредством сопряженной системы на атомы кислорода карбонильных групп. Появление новых полос в области 450–550 cm^{-1} характерно для колебаний Cu–O и Cu–N связей.

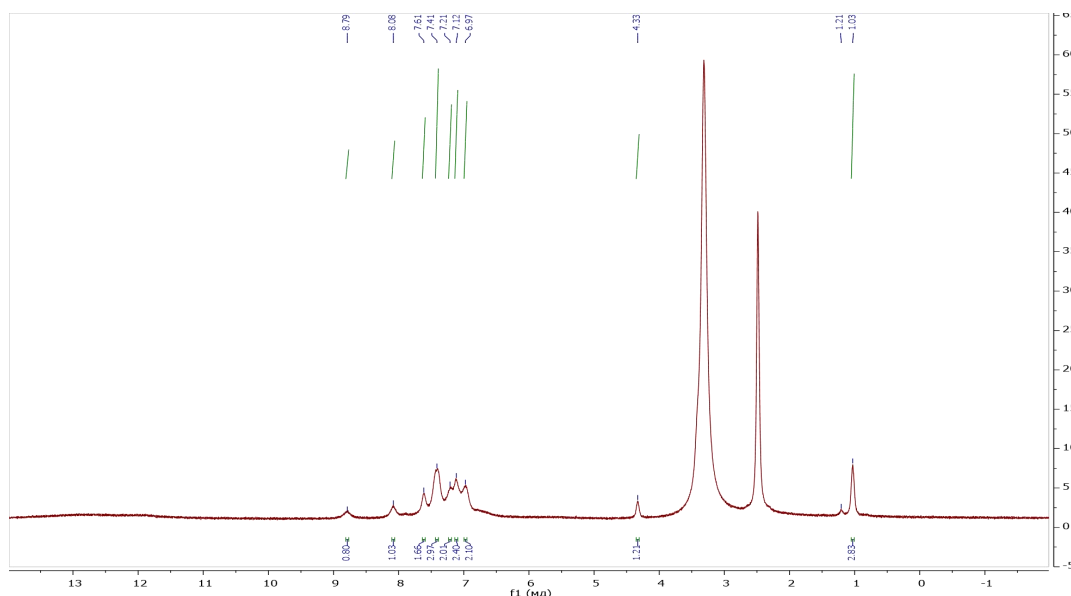


Рис №12. ЯМР¹H 3-[(диметиламино)(2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогексил)метил]-4-гидрокси-2-он ацетата меди (II)

ЯМР¹H спектр комплекса **13** характеризуется значительным уширением и смещением сигналов протонов, расположенных вблизи координационных центров и отсутствием сигналов протонов гидроксильных групп при сохранении синглета метинового протона. Такое поведение типично для парамагнитных комплексов Cu(II) и подтверждает непосредственное взаимодействие иона металла с лигандом.

Выводы

1. Оптимизирована методика синтеза 3-((диметиламино)метилен)хроман-2,4-диона в микроволновом реакторе Monowave 50 Anton Paar, что позволило существенно сократить время реакции и повысить воспроизводимость.
2. Осуществлена модификация 3H-4-оксо-хромен-2-она путём реакции переаминирования с 1,2,4-триазол-3-амином и 2-аминобензимидазолом; в случае бензимидазола выявлено последующее циклоприсоединение с образованием новой конденсированной тетрациклической системы.
3. Расчётными методами DFT (B3LYP/6-31G(d)) на примере [(4H-1,2,4-триазол-3-иламино)метилен]-хроман-2,4-диона показано предпочтительное образование E-изомера, стабилизированного внутримолекулярными водородными связями.
4. Разработан и реализован синтез новой гибридной структуры, содержащей фрагменты димедона и 2H-хромен-2-она и доказано существование её в растворе преимущественно в диенольной форме с помощью реакции комплексообразования с ацетатом меди(II).
5. Структура всех полученных соединений установлена комплексом физико-химических методов (ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР, HMBC, HSQC).

Список публикаций

1. Переаминирование 3-диметиламинометилена-4-(тио)оксохромен-2-онов 1,2,4-триазол-3-амином: стереоселективный синтез и квантово-химическое исследование механизма / В. А. Гребенникова, А. О. Мажукина // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений : сборник тезисов IX Всероссийской молодежной конференции, г. Уфа, 20–21 ноября 2025 г. – Уфа : Уфимский университет, 2025. – С. 39.
2. Реакциям переаминирования 3-((диметиламино)метилена)(тио)оксохроменолонов / В. А. Гребенникова, А. О. Мажукина // Достижения молодых ученых: химические науки : сборник тезисов X Всероссийской молодежной конференции, г. Уфа, 22–23 мая 2025 г. – Уфа : Уфимский университет, 2025. – С. 81.
3. Новый однокольчатый трёхкомпонентный синтез гибридной структуры на основе 3-[(диметиламино)метилена]хроман-2,4-диона и димедона / В. А. Гребенникова, А. О. Мажукина // Достижения молодых ученых: химические науки : сборник тезисов XI Всероссийской молодежной конференции, г. Уфа, 28–29 мая 2026 г. – Уфа : Уфимский университет, 2026. – С. «в печати»