

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биорганической химии

**Двух-, трехкомпонентные синтезы замещенных пиримидинов,
имидазолонов на основе 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она и его
карбоциклического аналога**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 2 курса 251 группы

направления 04.04.01 – «Химия»

Институт химии

Бородкиной Кристины Сергеевны

Научный руководитель

Зав.каф., д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

Федотова О.В.

Зав. кафедрой

Зав.каф., д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

Федотова О.В.

Саратов 2016

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. В настоящее время химики-органики проявляют большой интерес к возможностям реакции Вильсмайера-Хаака. Она является удобным методом формилирования, основанном на реакции электрофильного замещения с использованием в качестве формилирующего реагента комплекса диметилформамида с оксохлоридом фосфора в качестве кислоты Льюиса. Рассматриваемая реакция является чрезвычайно простой в экспериментальном отношении и обеспечивает высокие выходы ароматических альдегидов, в том числе, содержащих гетероциклические фрагменты. Формильная группа обеспечивает высокую активность последних в нуклеофильных превращениях, а при наличии дополнительных оксофункций в 1,3- 1,5-положениях или α,β -непредельных фрагментов в молекулах позволяет переходить к гибридным молекулам с объединенными фармакофорными системами.

Цель настоящего исследования. Изучение реакции Вильсмайера-Хаака на примере соединений 2Н-хромен-2-онового ряда - 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она (**1**) и его карбоциклического аналога - 3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-она (**4**) и возможностей синтеза в нуклеофильных реакциях с (тио)мочевинами гетероциклических гибридов с фармакофорными фрагментами на их основе.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить **следующие задачи:**

- получить реагент Вильсмайера-Хаака;
- провести формилирование 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она (**1**) и 3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-она (**4**);
- осуществить нуклеофильные превращения с (тио)мочевинной - изучаемых субстратов и продуктов реакций;
- установить строение синтезированных соединений комплексом методов ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.

Научная новизна. Выявлена возможность синтеза гибридов замещенного 2Н-хромен-2-она (кумарина), его карбоциклического аналога -

дигидронафталинона и биологически активных азаетеросистем – пиримидинов, хинозалинов, имидазолонов в условиях микроволновой активации.

Показано, что тиомочевина в трехкомпонентной реакции с хромен-2-оном, дигидронафталиноном является в условиях микроволновой активации источником аммиака и сероводорода, участвуя в рециклизации и нуклеофильном замещении.

Сочетанием методов ИК, ЯМР ^1H спектроскопии, установлены таутомерные формы существования хроменопиримидинона в кристаллическом состоянии и растворе дигидробензо-[h]-хиназолинона, имидазолонна.

Практическая значимость работы заключается в возможности синтеза гетероциклических гибридов с фармакофорными фрагментами на основе соединений 2H-хромен-2-онового, дигидронафталиннонового ряда.

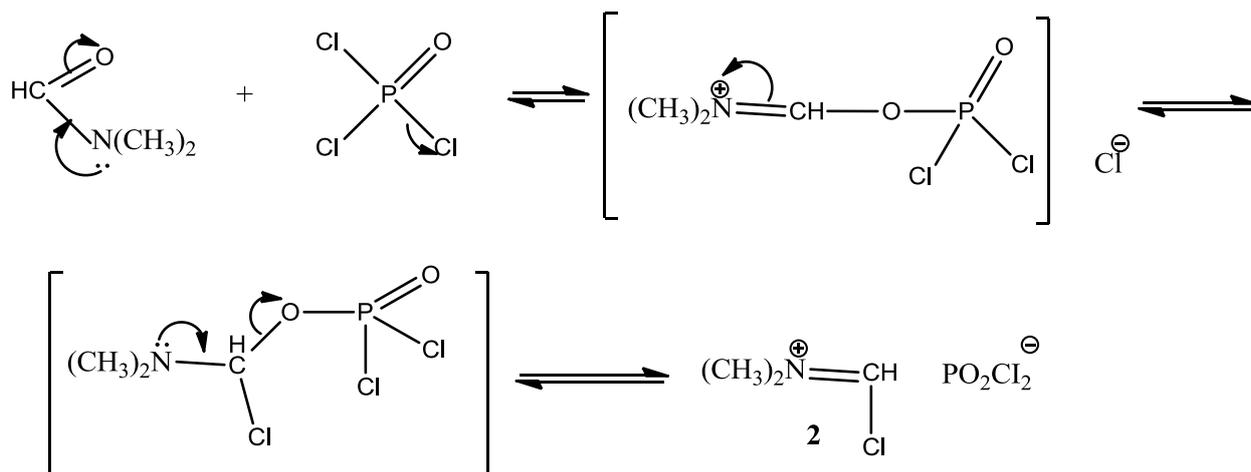
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Структура и объем работы. Работа изложена на 65 страницах машинописного текста, включая введение, три главы, выводы, список использованных источников из 58 наименований, 3 таблиц, 5 рисунков.

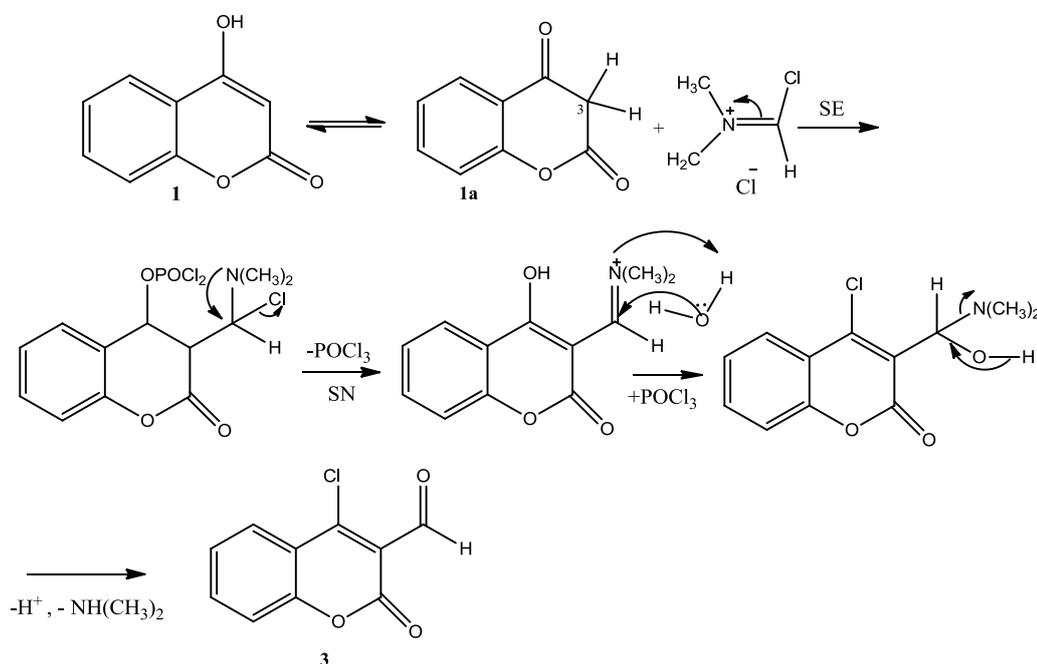
Реакция Вильсмайера-Хаака с участием 4-гидрокси-2H-хромен-2-она (1) и его карбоциклического аналога- 3,4-дигидро-2H-нафталин-1-она (4)

В связи с тем, что 4-гидрокси-2H-хромен-2-он (1) имеет активное метиленовое звено в таутомере **1a** при атоме С-3 гетерокольца, появляется возможность вовлечения его в электрофильные реакции, в том числе и Вильсмайера-Хаака (формилирование). Для этой цели нами использовался реагент – комплекс оксохлорида фосфора с N,N-диметилформамидом, способный выполнять, кроме того хлорирующие функции.

Как известно, первой стадией процесса является синтез электрофильного реагента Вильсмайера-Хаака - иминиевой соли **2**.



На второй ступени имеет место взаимодействие иминиевой соли **2** с 4-гидроксихромен-2-оном в кетонной форме **1a**. Происходит электрофильное замещение при атоме углерода С-3 гетерокольца. Образуется ион иминия как промежуточное соединение, который подвергается гидролизу с одновременной нуклеофильной реакцией с участием енольного гидроксила с получением 4-хлор-2-оксо-2Н-хромен-3-карбальдегида (**3**) Выход продукта **3** составил 77 %. Предполагаемая схема реакции представлена ниже:

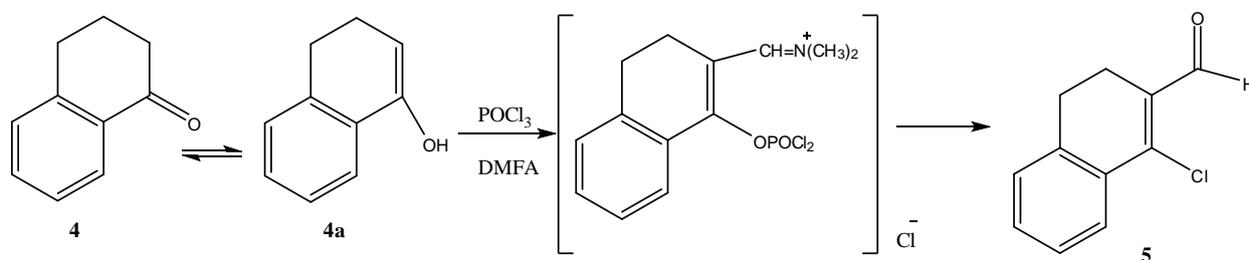


Согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии, элементного анализа подтверждено образование 4-хлор-2-оксо-2Н-хромен-3-карбальдегида (**3**). В спектре присутствует сигнал, отвечающий атому водорода альдегидной

группы, проявляющийся в виде синглета при 10.37 м.д. Сигналы ароматических протонов фиксируются в области 7.38-8.14 м.д.

Таким образом, в ходе проведения реакции Вильсмайера-Хаака осуществлена полифункционализация изучаемого субстрата. Введение формильной группы, являющейся более активным центром молекулы в отличие от лактонного карбонила, открывает возможности для синтеза гибридных молекул с фармакофорным 2Н-хромен-2-оновым (кумариновым) центром, что на современном этапе развития химии кумаринов является актуальной проблемой.

Формилирование 3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-она (**4**) в условиях реакции Вильсмайера-Хаака протекает аналогично таковому для субстрата **1**, что указывает на вероятность смещения таутомерной формы соединения **4** в сторону типичной для кетонов енольной формы **4a**, которая подвергается также одновременному галогенированию и введению формильного фрагмента с образованием 1-хлор-3,4-дигидронафталин-2-карбальдегида (**5**) с выходом 40%:



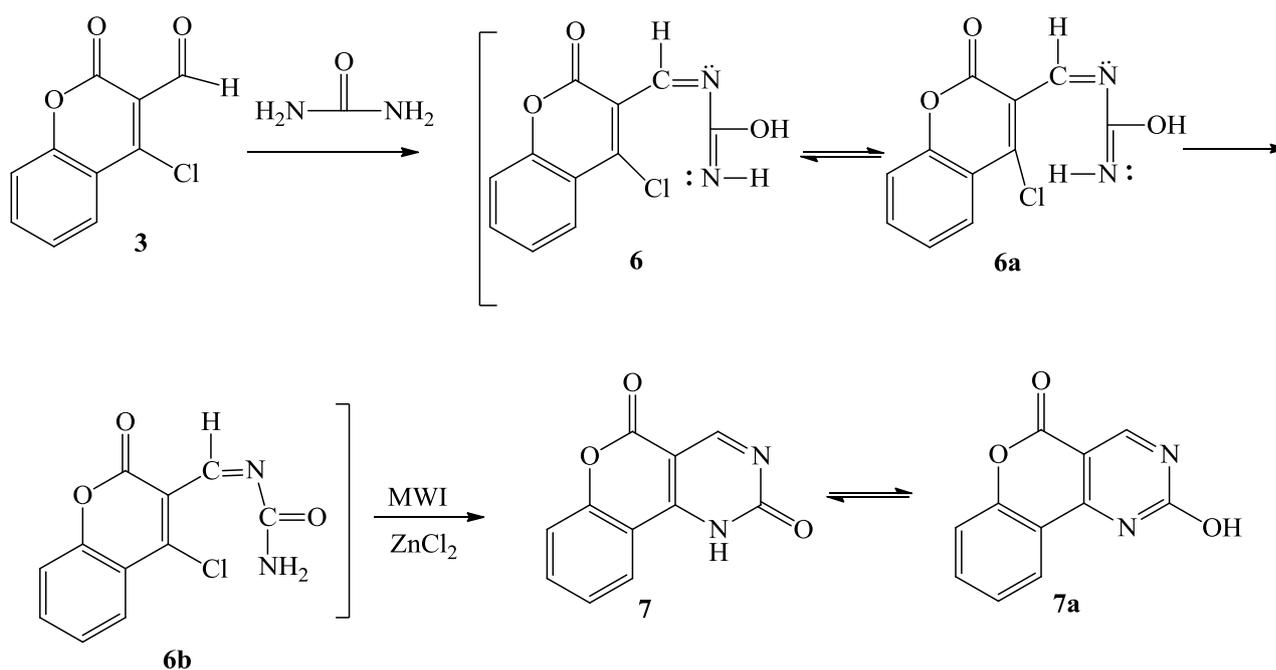
Согласно данным ЯМР ¹Н спектрального анализа для соединения (**5**), кроме широкого мультиплета в области 7.16-7.81 м.д., соответствующего ароматическим протонам конденсированного ядра субстрата **4**, присутствуют синглет при 10.38 м.д., отвечающий протону альдегидной группы и два триплета при 2.62 (J=8.0 Гц) и 2.85 (J=8.0 Гц) м.д., отвечающие протонам метиленовых групп алицикла.

Получение 2-гидрокси-5Н-хромено-[4,3-d]-пиримидин-5-она (**7**)

Учитывая наличие высокоактивной формильной группы в 4-хлор-2-оксо-2Н-хромен-3-карбальдегиде (**3**) представлялось интересным ввести ее в

нуклеофильные превращения, дающие возможность синтеза гибридов молекулы 2H-хромен-2-она (кумарина) и биологически активных азаетеросистем. Сочетание таковых могло расширить практические возможности их применения в качестве потенциальных субстанций для решения фармакологических задач.

Так, нами было изучено поведение субстрата **3** при взаимодействии его с мочевиной при воздействии микроволнового облучения. Установлено, что реакция сопровождается нуклеофильной атакой аминогруппой мочевины карбонильной группы 4-хлор-2-оксо-2H-хромен-3-карбальдегида (**3**) с последующим нуклеофильным замещением хлора при С-4 гетероцикла второй аминогруппой реагента, что в итоге приводит к образованию 2-гидрокси-5H-хромено-[4,3-d]-пиримидин-5-она (**7**).



В спектре ЯМР ^1H соединения **7** присутствует мультиплет ароматических протонов при 6.93 – 8.10 м.д., синглет протона енольной гидроксильной группы лактимной формы при 5.83 м.д. Наряду с ним имеются сигналы протона вторичной аминогруппы, относящейся вероятно к нециклической цис-форме интермедиата **6** при 8.77 м.д. и сигнал 8.80 м.д., характерный для его транс-формы **6a**. Протон гидроксильной группы цис-формы наблюдается в области

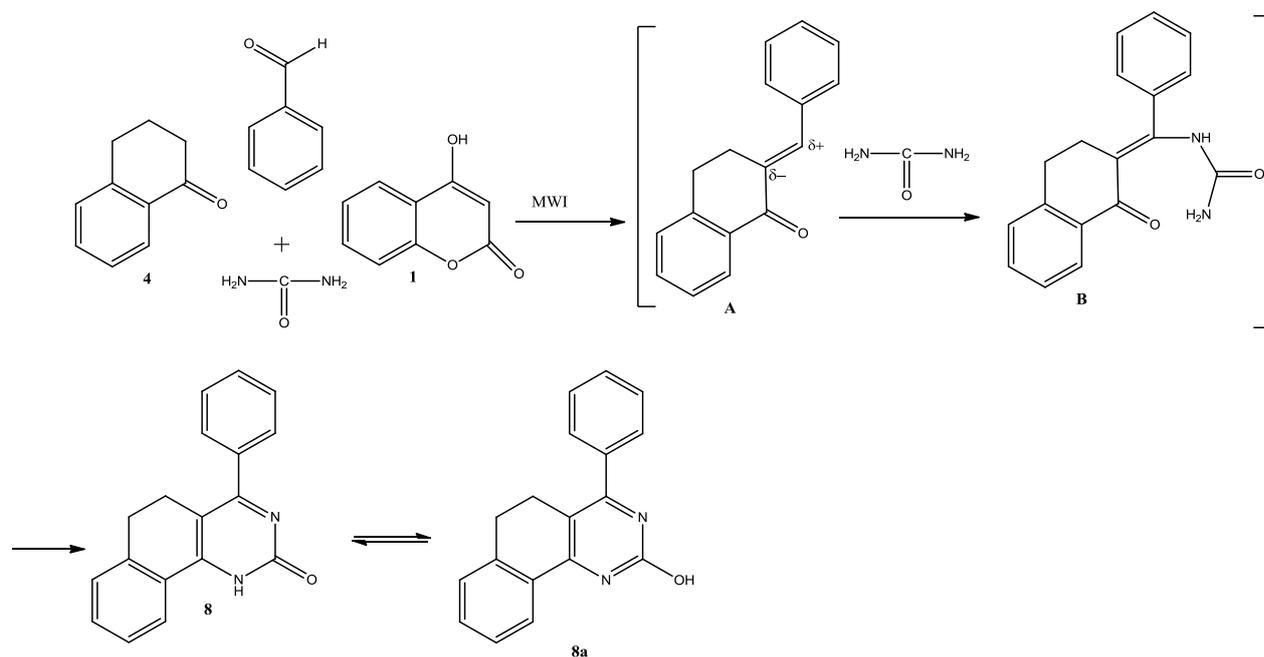
8.93 м.д., а транс-формы – 8.96 м.д. Фиксирование в ЯМР ^1H спектрах геометрических изомеров **6**, **6a** подтверждает представленный на схеме механизм вероятных превращений хлорформильного производного 2H-хромен-2-она и существование 2-гидрокси-5H-хромено-[4,3-d]-пиримидин-5-она в форме (**7a**) в растворе DMSO.

Синтез 5,6-дигидро-4-фенилбензо-[h]-хиназолин-2-(1H)-она (**8**)

Многокомпонентные реакции в последнее время, осуществленные в «one-pot» режиме и при дополнительной микроволновой активации, стали тенденцией развития химии гетероциклических соединений. Они позволяют в одну стадию реализовать сложные процессы многокомпонентной конденсации с хорошими выходами без практически побочных продуктов, включая в себя принципы «зеленой химии».

Нами осуществлена попытка проведения четырехкомпонентного синтеза с участием 4-гидрокси-2H-хромен-2-она (**1**), 3,4-дигидро-2H-нафталин-1-она (**4**), ароматического альдегида, и мочевины. Предполагалось использование свойств субстрата **1**, как α,β -непредельной компоненты, дигидронафталин-1-она (**4**) - метиленовой, мочевины выступала и как реагент и создавала слабоосновную среду для многокомпонентной реакции. Однако оказалось, что при микроволновом воздействии субстрат **4** проявил большую реакционную способность к нуклеофильному воздействию мочевины. Наличие гидроксильной группы при C-4 гетерокольца 2H-хроменона, существующего в наиболее характерной для него енолизированной форме, дезактивирует α,β -непредельный фрагмент молекулы **1**. В результате чего 4-гидрокси-2H-хромен-2-он (**1**) не вступил в реакцию. Итогом явилось выделение 5,6-дигидро-4-фенилбензо-[h]-хиназолин-2-(1H)-она (**8**) с выходом 72 %. Исходные соединения подвергались воздействию микроволнового облучения в отсутствие растворителя в течение 3х часов. Найдено, что в ходе реакции осуществляется конденсация с участием субстрата **4** и бензальдегида, сопровождающаяся первоначально, вероятно образованием интермедиата **A**, подвергающегося нуклеофильной атаке мочевиной через интермедиат **B** и,

завершающаяся гетероциклизацией в продукт **8**, существующий в лактамной форме согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии.

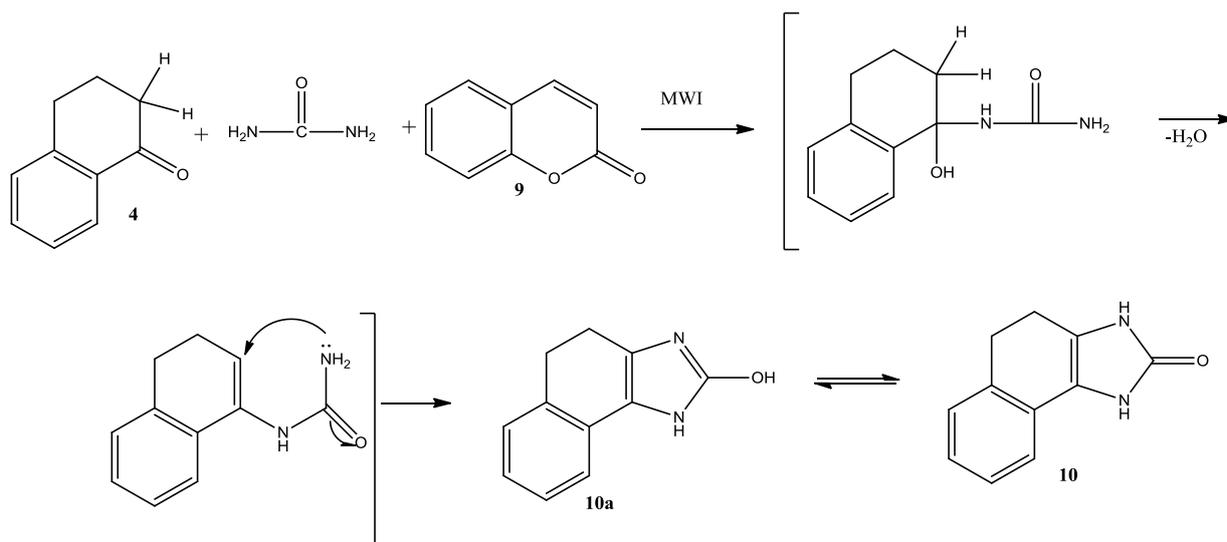


В ЯМР ^1H спектре последнего отмечаются сигналы в виде синглета третичного протона при С-3 гетерокольца 5.38 м.д., протоны метиленовых звеньев проявляются в виде мультиплета в интервале 2.81-2,88 м.д. Мультиплет ароматических протонов зафиксирован в интервале 7.06-7.33 м.д.

Таким образом, микроволновая активация процесса может быть рассмотрена как новый путь получения соединений пиридинового и хинозалинового ряда.

Синтез 4,5-дигидро-1Н-нафто-[1,2-d]-имидазол-2-(3Н)-она (**10**)

Учитывая низкую активность 4-гидроксихромен-2-она, в трехкомпонентную реакцию введен 2Н-хромен-2-он (**9**), 3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-он (**4**), мочевины, в аналогичных условиях при отсутствии в реакционной смеси ароматического альдегида. Образование 4,5-дигидро-1Н-нафто-[1,2-d]-имидазол-2-(3Н)-она (**10**) обнаружено с выходом 53 %. В выбранных условиях дигидронафталинон **4**, претерпел взаимодействие с нуклеофилом - мочевиной, сопровождающееся гетероциклизацией в конденсированный имидазолон **10**.



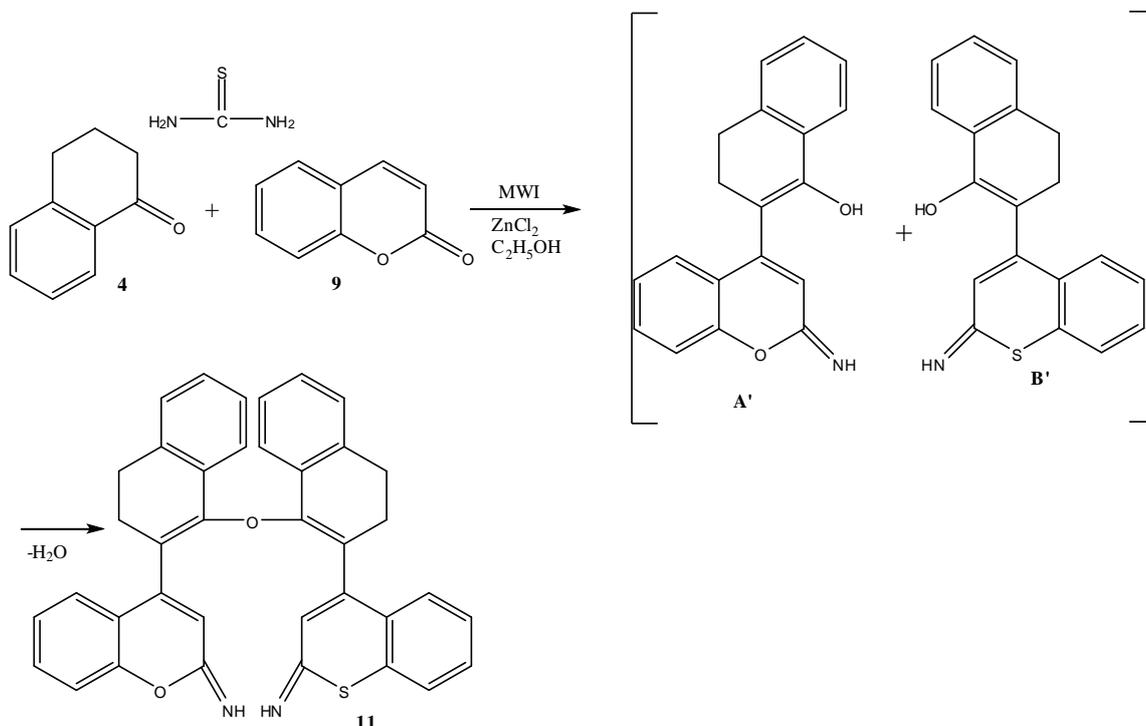
В ЯМР ^1H спектре рассматриваемого продукта **10** присутствуют сигналы метиленовых звеньев алицикла, проявляющиеся в виде двух триплетов в области 2.44 ($J=8.0$ Гц) и 2.77 ($J=8.0$ Гц) м.д., протоны NH группы амидного гетерокольца проявляются в виде синглетов при соответственно 10.95 и 11.14 м.д., мультиплет ароматических протонов при 7.25-7.85 м.д.

Получение 4-(1-((2-(2-имино-2H-тиохромен-4-ил)-3,4-дигидронафталин-1-ил)окси)-3,4-дигидронафталин-2-ил)-2H-хромен-2-имина (**11**)

Ранее было показано, что тиомочевина под воздействием микроволн может разлагаться до аммиака и сероводорода. Ее нуклеофильные свойства выражены в большей степени, что позволяло ожидать введения в изучаемые системы как азота, так и серы. Действительно, показано, что в аналогичном выше приведенному трехкомпонентному синтезу в условиях микроволновой активации, но с участием тиомочевины в среде этилового спирта в присутствии каталитических количеств хлорида цинка, реакция сопровождается разложением реагента. Лактонные оксофункции 2H-хромен-2-она претерпевают нуклеофильное присоединение – замещение при участии аммиака до ениминных. Наряду с этим имеет место рециклизация одной из молекул 2H-хромен-2-она до S-гетероаналога 2H-тиохромен-2-она.

В выбранных условиях в присутствии катализатора ZnCl_2 (кислоты Льюиса) при микроволновой активации в течение 3,5 часов удается получить продукт конденсации субстратов **4**, **9** и за счет енольной формы дигидронафталинона **4**

сшить молекулы через простую эфирную связь (интермедиаты **A'**, **B'**). Это приводит в итоге к получению димера - 4-(1-((2-(2-имино-2Н-тиохромен-4-ил)-3,4-дигидронафталин-1-ил)окси)-3,4-дигидронафталин-2-ил)-2Н-хромен-2-имины (**11**) с незначительным выходом 21 %. Подобного рода димеризация наблюдалась нами в ряду замещенных 2Н-хромен-2-онов.



В спектре ЯМР ^1H 4-(1-((2-(2-имино-2Н-тиохромен-4-ил)-3,4-дигидронафталин-1-ил)окси)-3,4-дигидронафталин-2-ил)-2Н-хромен-2-имины (**11**) присутствуют синглеты протонов вторичных аминогрупп при 8.72 и 8.74 м.д., метильные группы проявляются мультиплетом в области 2.71-3.15, два винильных протона несимметричной молекулы проявляются в виде двух синглетов при 6.41 и 6.43 м.д. Мультиплет ароматических протонов находится в интервале 7.20-7.98 м.д.

2.2. Практически значимые свойства полученных веществ

2.2.1. Результаты виртуального скрининга биологической активности полученных веществ

Соединения, содержащие частично гидрированный пиримидиновый цикл, обладают широким спектром биологической активности: противовоспалительной, анальгетической, антигипертензивной, противовирусной и др.

Значительное число природных и синтетических производных хромен-2-она (кумарина) также являются биологически активными веществами с широким спектром активности. Хромен-2-оновый фрагмент входит в состав витамина E, коронарорасширяющих и сенсibiliзирующих средств.

С учетом этих данных можно было прогнозировать проявление биологической активности синтезированных нами соединений, содержащих фармакофорные фрагменты –хиназолиновый, хроменоновый, и фармакофорные группы -ОН, -Cl, -СОН.

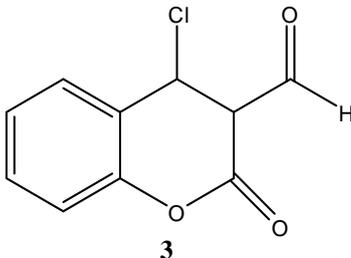
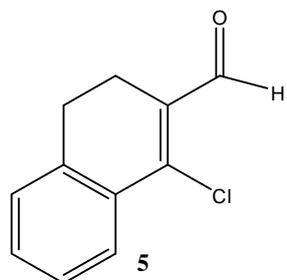
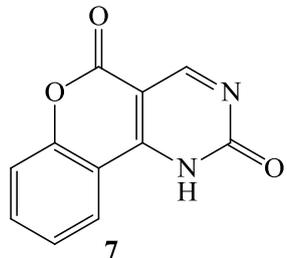
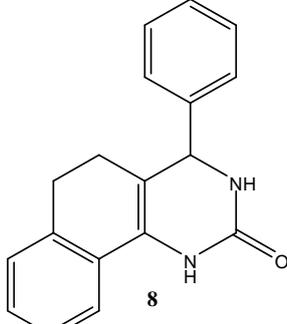
С целью выявления направления возможной биологической активности полученных нами соединений осуществлен виртуальный скрининг с помощью программы PASS.

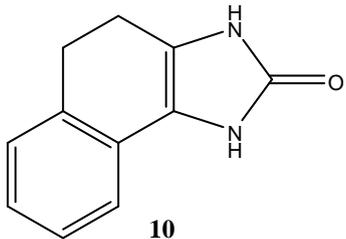
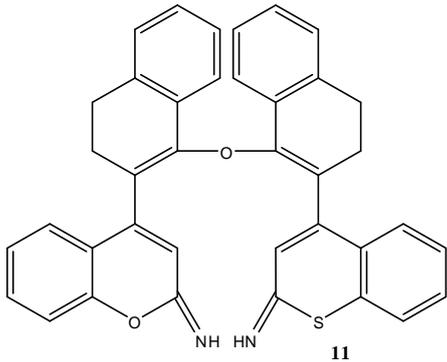
Программа PASS выполняет прогноз спектров биологической активности химических соединений по их структурным формулам. Для компьютерного прогнозирования нами был использован в интернете демонстрационный вариант программы PASS, который позволяет получить прогноз 320 видов биологической активности.

С помощью компьютерного прогноза были выявлены структуры с высокой степенью вероятности ($90\% > P_a > 45\%$) проявления различных видов активности при отсутствии нежелательных побочных эффектов (P_i).

Спектр наиболее вероятной биологической активности, рассчитанный с использованием программы PASS представлен в таблице 1.

Таблица 1. Спектр наиболее вероятной биологической активности синтезированных соединений, рассчитанный с использованием программы PASS.

Соединение	Вероятность проявления, %		Вид активности
	Pa	Pi	
 <p>3</p>	92	0,3	Ингибитор Monodehydroascorbate редуктазы (NADH)
	92	0,4	Альдегид ингибитор оксидазы
	82	0,4	Ингибитор нитрат редуктазы (цитохром)
	80	0,5	Лечение фобических расстройств
 <p>5</p>	97	0,2	Лечение рассеянного склероза
	92	0,3	Лечение заболеваний костной ткани
	90	0,4	Лечение нейродегенеративных заболеваний
	89	0,3	Лечение болезни Альцгеймера
 <p>7</p>	82	0,4	ингибитор высвобождения Гистамина
	78	0,3	Ингибитор дегидрогиназы (NADP+)
	71	1,3	Антагонист никотиновых рецепторов
 <p>8</p>	82	0,2	Ингибитор тестостерона дегидрогиназы (NADP+)
	73	0,2	Антагонист никотиновых рецепторов

 <p style="text-align: center;">10</p>	86	0,9	Лечение ишемии головного мозга
	79	0,5	Ингибитор птериндеаминазы
	71	1,4	Лечение экземы
	74	0,5	Стимулятор цитохром P450
 <p style="text-align: center;">11</p>	65	1,5	Противоангинный
	55	1,1	Антилейкемический
	48	5,2	Противоопухолевый

Результаты виртуального скрининга, полученных нами соединений, показали их вероятную активность в лечении рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, как противоопухолевых средств, а также они имеют перспективы использования в качестве противоэксземных и антиишемических средств.

Для всех синтезированных соединений возможно проявление ингибирующего действия на определенные типы ферментов. Компьютерный скрининг позволил выявить направления, в которых ожидается с высокой вероятностью проявление биологически ценных свойств, что создает перспективу для их дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые в условиях микроволновой активации получены (хромено)пиримидин-5-оны на основе функционализированного 2Н-хромен-2-она и его карбоциклического аналога дигидронафталинона в двух- и трехкомпонентных реакциях.

2. Найдены условия синтеза дигидронафталинимидазолонна – микроволновое воздействие на реакционную смесь дигидронафталинона и мочевины.
3. Показано, что тиомочевина, разлагаясь в условиях микроволновой активации до аммиака и серводорода, вступает во взаимодействие с 2Н-хромен-2-оном по лактонному и гетерофрагменту, претерпевающему конденсацию с дигидронафталиноном с образованием 4-(1-((2-(2-имино-2Н-тиохромен-4-ил)-3,4-дигидронафталин-1-ил)окси)-3,4-дигидронафталин-2-ил)-2Н-хромен-2-имина (**11**)
4. Строение вновь синтезированных веществ подтверждено методами ЯМР ^1H , ИК спектроскопии.