

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**Взаимодействие бис- и димедонил(бензо)пиранонов с реактивом
Лавессона**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента (ки) IV курса 412 группы

направлению 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Куренковой Динары Хасбулаевны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

доцент, к.х.н.
должность, уч. степень, уч. звание

Зав. кафедрой

профессор, д.х.н., профессор
должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

О.А. Мажукина
инициалы, фамилия

подпись, дата

А.Ю. Егорова
инициалы, фамилия

Саратов 2025

Актуальность и цель работы. Замещенные 2Н-пиран-2-оны формируют системы с широким спектром фармакологической активности, поэтому используются в качестве действующего вещества во многих современных лекарственных препаратах. Для них описаны антибактериальное, сосудорасширяющее, антимуtagenное, противоопухолевое, противовирусное свойства. Их гетероциклическая основа является первостепенной для известных антикоагулянтов. Производные бензопиранонов (кумаринов) широко используются в лекарственных целях, включая средства против болезни Альцгеймера, противодиабетические средства, противоопухолевые средства и антибиотики. Область применения широка, при этом наблюдается преимущество использования кумаринов в следствии возможности их участия в многокомпонентных реакциях и синтеза соединений со сложной структурой. В последние годы рассматривается применение реагента Лавессона для синтеза как открыто цепных Р, S-содержащих производных, так и Р, S-гетероциклических систем, потенциально обладающих биологической активностью.

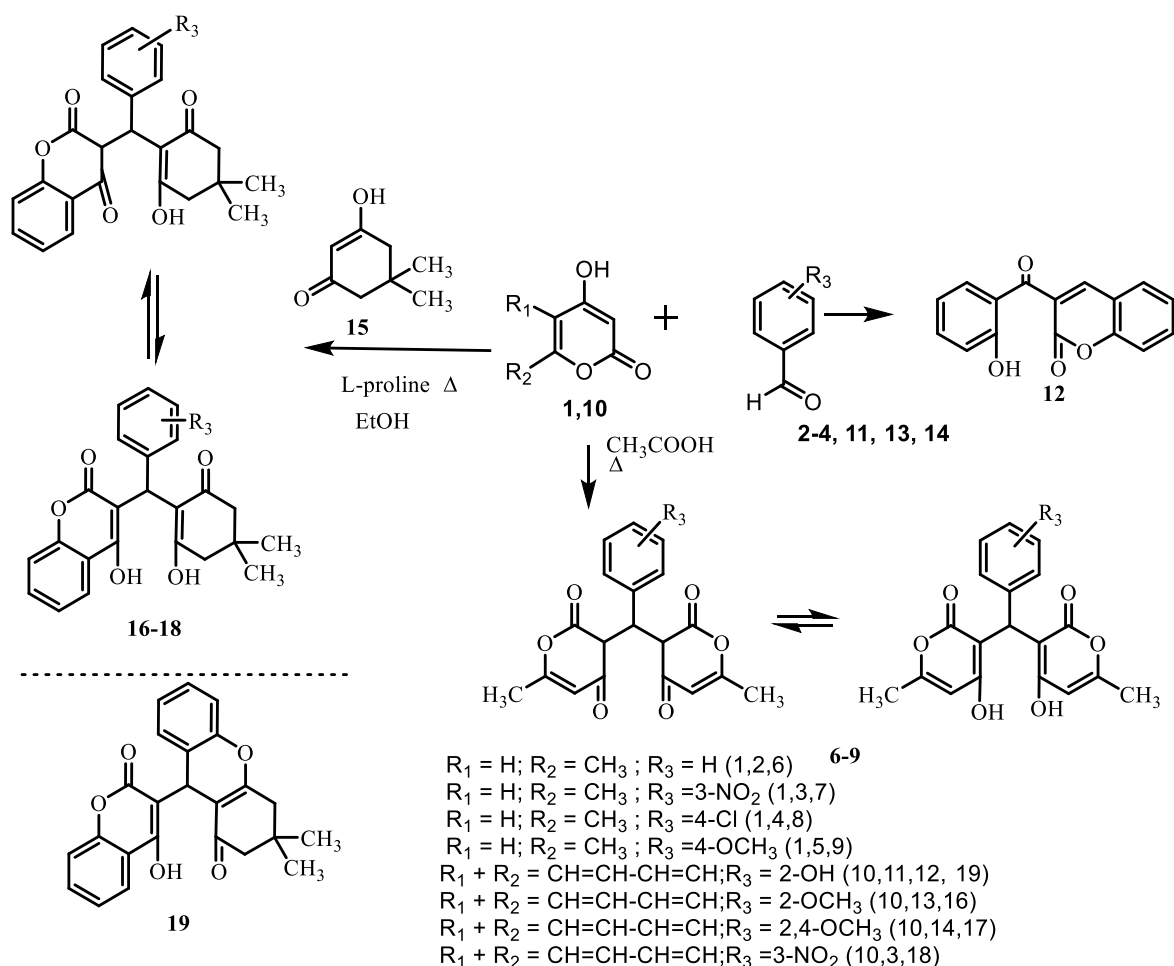
В связи с вышеизложенным, **целью** работы являлось изучение направления реакции тионирования бис- и димедонил(бензо)пиранонов селективным реагентом Lawesson (LR).

Основное содержание работы

Обширный спектр биологической активности синтетических и природных 2Н-(бензо)пиран-2-онов делает их перспективными в плане модификации и функционализации с целью получения новых структур с практически значимыми свойствами. Наличие нескольких реакционных центров обуславливает синтетическую ценность 2Н-(бензо)пиран-2-онов и представляет обширные перспективы их фундаментальных исследований в различных областях.

Учитывая тот факт, что на сегодняшний день исследования реакционной способности 3-замещенных построенных оксосоединений 2Н-(бензо)пиран-2-онового рядов в отношении реагента Лавессона не представлены в периодической печати, представлялось необходимым выявить общие закономерности и особенности их поведения в сравнительном аспекте, участие в построении нового типа О-, S-содержащих полигетероатомных систем и установление строения вновь полученных соединений.

Исходные биспираноны **6-9** были получены конденсацией 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она (**1**) с соответствующим альдегидом (**2-5**) в среде уксусной кислоты при соотношении реагентов 2:1 с выходами 54, 66, 86 и 73% соответственно. 3-(2-Гидроксибензоил)-2Н-хромен-2-он (**12**) возникает в результате конденсации бензанелированного аналога 2Н-пиран-2-она с салициловым альдегидом. Димедонил(бензо)пираноны (**16-19**) были получены нами конденсацией замещенных ароматических альдегидов (**3,13,14**), 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она (**10**) и димедона (**18**) в среде этанола в течении 6-10 часов при соотношении реагентов 1:1 с выходами 73, 60, 71 и 82 % соответственно.



Структуры всех исходных оксосоединений **6-9**, **12**, **16-19** подтверждена данными ИК и ЯМР 1H спектроскопии, температура плавления соответствует литературным данным. В ИК спектрах всех полученных веществ присутствуют полосы поглощения лактонного карбонила ($1740-1720\text{ см}^{-1}$) и сопряжённой кетонной функции ($1690-1670\text{ см}^{-1}$). Наличие для соединений **6-9** и **16-19** полос поглощения ν_{OH} в области $3620-2200\text{ см}^{-1}$ свидетельствует об их существовании в твердом состоянии как в кетонной, так и в енольной форме.

Наличие в ЯМР 1H спектре этих веществ сигналов протона енольного гидроксила в области $\sim 10-12$ м.д. и синглета метинового протона при $\sim 5-6$ м.д., свидетельствует о фиксации только енольной формы в полярных растворителях ($CDCl_3$ и $DMCO-d_6$)

С целью выявления количественного соотношения таутомерных форм в растворителях различной полярности нами были записаны УФ спектры соединений **7**, **9** (рис. 1) и **19**, и проведена их последующая обработка

программой MILCA (табл. 1).

В электронных спектрах поглощения спектрах ($C = 4,5 \cdot 10^{-5}$ моль/л), записанных во всех рассматриваемых растворителях можно наблюдать три полосы, соответствующие $\pi \rightarrow \pi^*$ ароматического кольца и $n \rightarrow \pi^*$ переходам енкарбонильного фрагмента при 216 - 227 нм ($\epsilon = 1.04-1.26$), 267 - 293 нм ($\epsilon = 0.24-1.96$) и 304 - 326 нм ($\epsilon = 0.47-0.96$) соответственно. Наличие лактонного фрагмента приводит к батохромному смещению и существенному усилению полосы при 267 - 293 нм, которая в кетонной форме становится одной из самых интенсивных. В целом, кетонная форма является преимущественной для изучаемых соединений в полярных (пропан-2-оле и ацетонитриле) растворителях.

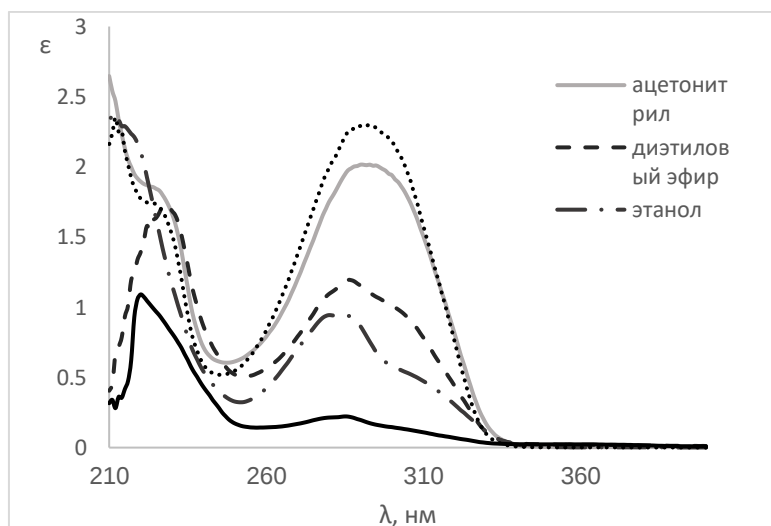


Рис. 1. УФ спектр 4-метоксифенилбис(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2Н-пиран-3-ил)метана (**9**) ($UV-1800$, $4,5 \cdot 10^{-5}$ M)

Сущность автомодельного разделения кривых состоит в декомпозиции матрицы спектров многокомпонентной системы X размером $M \times N$ (N – число отсчетов по длинам волн, M – число спектров смеси) на матрицу спектров индивидуальных компонент S размером $K \times N$ и матрицу их относительных концентраций A размерностью $M \times K$ (K – число компонент в системе):

$$X = A \cdot S$$

Анализ проводится безотносительно числа компонентов, их спектральных характеристик индивидуальных соединений, а также количественного состава смеси.

По результатам декомпозиции для каждого из анализируемых веществ можно выделить по две таутомерные формы. В случае симметричного субстрата **9** можно отметить диенольную и дикетонную формы, такой вывод был сделан на основании характеристичных полос, присутствующих в контурах индивидуальных компонентов (рис. 2). Для гибридной структуры **19** также характерно существование в двух формах (рис. 3), однако таутомерному равновесию подвергается лишь хроменоновый фрагмент, тогда как димедонильный заместитель всегда существует в енольной форме о чем свидетельствует наличие плеча 293 нм ($\epsilon = 0.23$). Отличительной особенностью 3-нитрофенилметанбиспиранона **7** является появление наряду с полосой при 257 нм ($\epsilon = 0,97$) в спектральной линии, отнесенной нами к кетонной форме, достаточно интенсивного сигнала при 301 нм ($\epsilon = 1$)(рис. 4). Можно сделать предположение, что из одна кетонных групп всегда енолизована, таким образом образуется таутомерное равновесие между моноенолкетонной и диенольной формами. Кроме того, во всех растворителях именно в случае сильной электроноакцепторной нитрогруппы в фенильном кольце равновесие смещено в сторону диенольной формы, тогда как для 4-метоксизамещенных субстратов соотношение форма определяется полярностью растворителей: кетонная форма преимущественно стабилизируется в полярных, енольная - в не полярных растворителях (табл. 1).

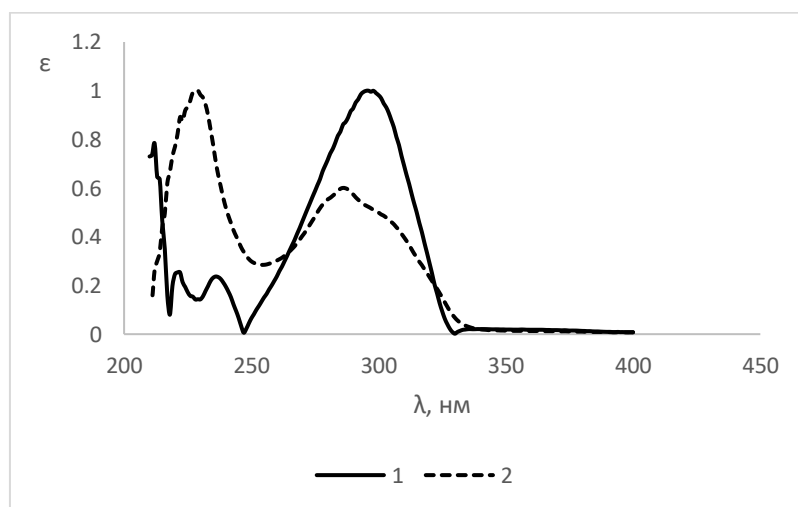


Рис. 2. УФ спектр двух таутомерных форм, полученных обработкой исходного УФ спектра программой MILCA, для 4-метоксифенилбис(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2Н-пиран-3-ил)метана (**9**): 1) дикетонная форма, 2) диенольная форма

Таблица 1. Соотношение кетонной и енольной форм продуктов **7**, **9** и **19** в зависимости от растворителя, %

№ соединения	Этанол		Пропан-2-ол		Ацетонитрил		Диэтиловый эфир		Гексан	
	кетон	енол	кетон	енол	кетон	енол	кетон	енол	кетон	енол
7	1	99	3	97	5	95	24	74	31	69
9	56	43	80	20	64	35	8	92	39	61
19	13	87	62	38	76	24	19	81	24	76

Основной целью было изучение направление реакции тионирования бис- и гибридными полиоксосоединениями (бензо)пиран-2-онового ряда с реактивом Лавессона. Осуществлена реакция взаимодействия арилбис(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2Н-пиран-3-ил)метанов (**6-9**) с 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфэтан-2,4-дисульфидом (реагентом Лавессона) (**23**) в толуоле в условиях перемешивания на магнитной мешалке при нагревании в течение 6 часов. Известно, что в зависимости от условий реакции и строения исходных субстратов, взаимодействие с реагентом Лавессона приводит к разнообразным продуктам. Ранее показано, что для систем, включающих 4-гидрокси-2Н-(бензо)пиран-2-оновый фрагмент, существует кето-енольное равновесие, смещение которого в ту или иную сторону определяется двумя факторами: характером заместителя в ароматическом кольце и полярностью растворителя, что существенно может влиять на ход реакции. Используемый в данном случае толуол способствует смещению таутомерного равновесия в сторону енольной формы, процентное содержание которой увеличивается при введении в ароматическое кольцо субстрата электроноакцепторного заместителя, что в целом определяет направление протекания процесса по одному из конкурирующих путей превращения.

Согласно вероятной схеме взаимодействия реагента Лавессона с исследуемым субстратом реакция может протекать по классическому механизму тионирования через четырехчленное циклическое переходное состояние с последующей S-гетероциклизацией (схема 1. путь 1). Известно, что реагент Лавессона, выступая в роли кислоты Льюиса, активирует

оксофункцию и способствует кетализации субстрата, в следствии чего происходит внутримолекулярная О-гетероциклизация (схема 1. путь 2). Конкурирующим процессом в последнем случае является внутримолекулярная нуклеофильная атака кислородом енольного гидроксила атома фосфора, который за счет большего сродства к кислороду образует в итоге фосфорсероорганическое соединение (схема 1. путь 3).

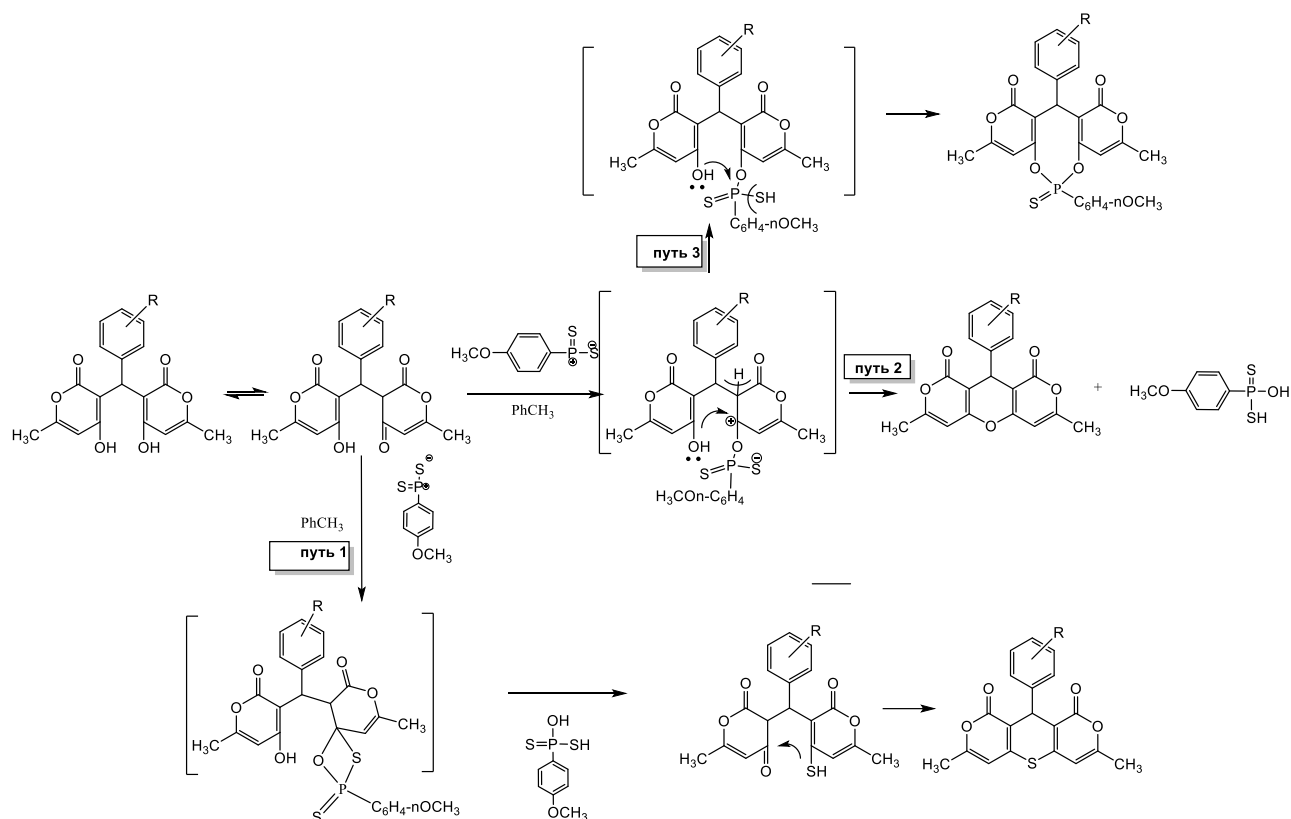


Схема 1. Вероятные пути протекания реакции тионирования

Таким образом в случае фенил замещенного субстрата реализуется путь 1 и 3 (схема 1), что приводит к образованию смеси продуктов **20** и **21** (схема 2) в соотношении (по данным ЯМР спектроскопии) 1:3.

Данный факт подтверждается исчезновением в ЯМР ^1H сигналов гидроксильных групп. Появление в спектре двойного набора сигналов винильных и метиновых протонов указывает на образование смеси продуктов. Количественное определение их соотношения (1:3) возможно по интегральной интенсивности протонов метоксильной группы при 3.84 м.д., которые присутствуют лишь в одном соединении в смеси. По данным двумерной HSQC спектроскопии установлено, что в соединении **20** отмечаются сигналы

корреляции Н-С: метоксильной группы 3.84 м.д. / 55 м.д., винильных при 6.27 м.д. / 106 м.д., метиновой при 6.08 м.д. / 41 м.д. К соединению **21** смеси относятся корреляционные сигналы 5.92 м.д. / 102 м.д. =С-Н винильных групп и 5.50 м.д. / 38 м.д. характерный для С-Н_{мети}. Мультиплет ароматических протонов смеси находится в области 6.88-7.87 м.д.

Введение электроноакцепторной нитрогруппы направляет реакцию по пути 2, где в качестве продукта возникает соединение **22** (схема 2). Заместитель – хлор является более слабой электроноакцепторной группой, чем нитрогруппа, поэтому реакция проходит по пути 2 и 3, образуется смесь продуктов **23** и **24** (схема 2) О- и S-гетероциклизации.

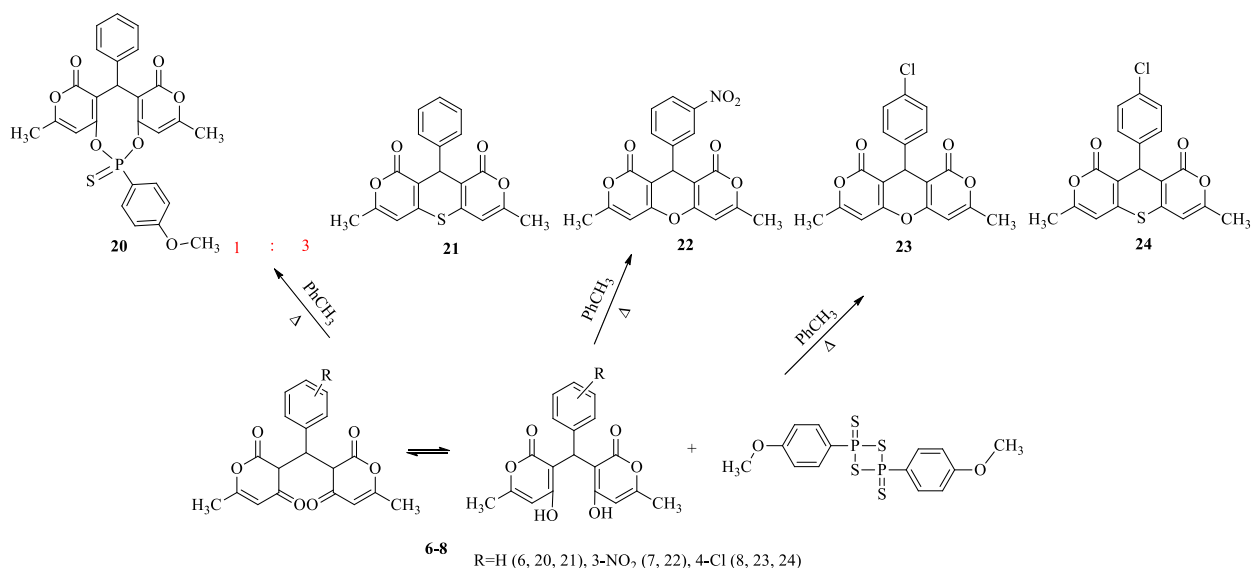


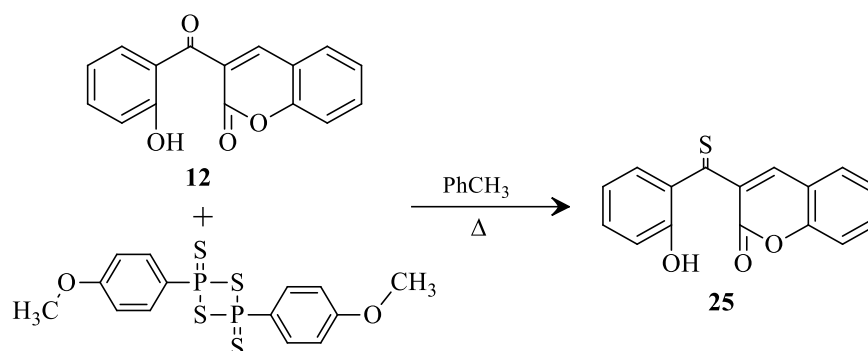
Схема 2. Тионирование биспиранонов реактивом Лавессона

В ЯМР ¹Н спектрах продуктов появляется двойной набор сигналов метиновой и винильных групп.

По данным двумерной HSQC спектроскопии установлена принадлежность сигналов для 2Н-пирановой системы – 5.55 м.д. / 38 м.д. и 6.05 м.д. / 95 м.д. соответственно. Мультиплет ароматических протонов отмечается в интервале 6.88-8.26 м.д.

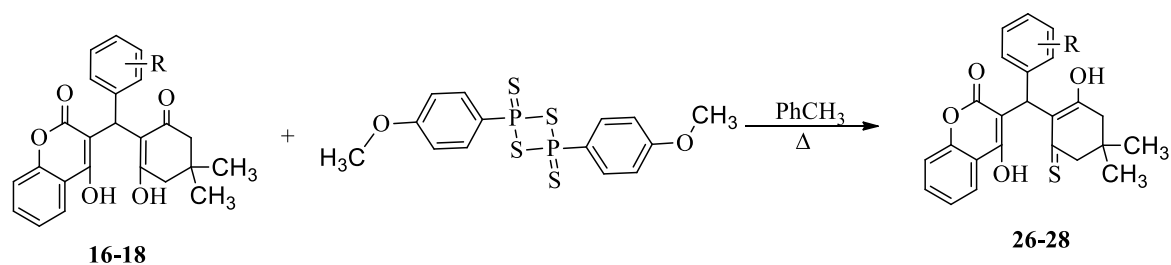
В продолжение исследований реакционной способности оксосоединений с 1,3-расположением карбонильных групп смешанного типа (лактонного и кетонного), была проведена реакция 3-(2-гидроксibenзоил)-2Н-хромен-2-она (**12**) с реагентом Лавессона.

Установлено, что реакция протекает по классическому механизму тионирования по карбонильной группе, в результате чего образуется 3-(2-гидроксифенилкарбонотионил)-2Н-хромен-2-он (25).

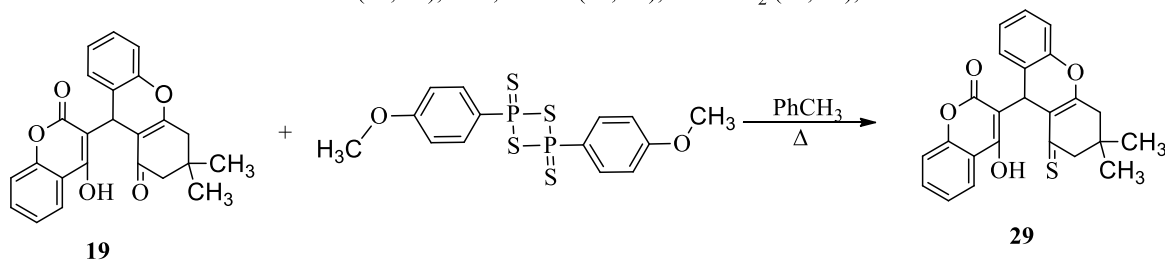


Образование последнего (25) подтверждается исчезновением в ИК - спектре характерной полосы поглощения сопряженной карбонильной группы при 1627 см^{-1} , имеющейся в исходном соединении; и сохранением полос поглощения гидроксильной и лактонной карбонильной групп при 1720 см^{-1} и $3500\text{-}3200\text{ см}^{-1}$ соответственно, а также появлением полосы для группы C=S при 1261 см^{-1} .

Для получения полной картины поведения карбонильных групп в зависимости от их окружения, нами было осуществлено взаимодействие 1,5-диоксосоединений (16-19) с реагентом Лавессона в толуоле 2 методами: перемешивание на магнитной мешалке при температуре $80\text{-}90^\circ\text{C}$ в течение 3-8 часов и в реакторе герметичных сосудов Monowave 50 в течение 15-20 минут. Проведение синтеза в реакторе позволило повысить выход продуктов 26-29.



R=2-OMe (16, 26); R=2,4-OMe (17, 27); R=3-NO₂ (18, 28);



Оксогруппа димедонильного фрагмента субстрата имеет способность к енолизации. Таким образом, тионирование субстрата при взаимодействии его с реактивом Лавессона происходит по не енолизованной карбонильной группе.

Данный факт подтверждается наличием НМВС спектров корреляцией метиленового протона с атомом углерода C=S группы при 2.16/208 м.д. и смещением сигналов метинового и метиленовых протонов в более слабое поле (рис. 4. Приложение А) по сравнению с таковыми в исходных соединениях.

В ЯМР ^1H спектре соединения **28**, записанном в CDCl_3 , присутствуют: протоны енольного гидроксила в области 11.58 м.д. и 13.20 м.д., ароматические протоны в области 7.29-7.44 м.д., метиновый протон характеризуется синглетом при 6.13 м.д.

Нами была произведена оценка антибактериальной активности *in vitro* синтезированных гибридных соединений в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий. Работа выполнена на базе Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Саратовский научный центр Российской академии наук» (ИБФРМ РАН).

Антибактериальную активность определяли на жидких питательных средах методом серийных разведений.

Была произведена оценка антибактериальной активности димедонил(бензо)пиранонов (**16-19**) и их тиоаналогов - димедонил(бензо)тиопиранонов (**26-29**) (рис. 5).

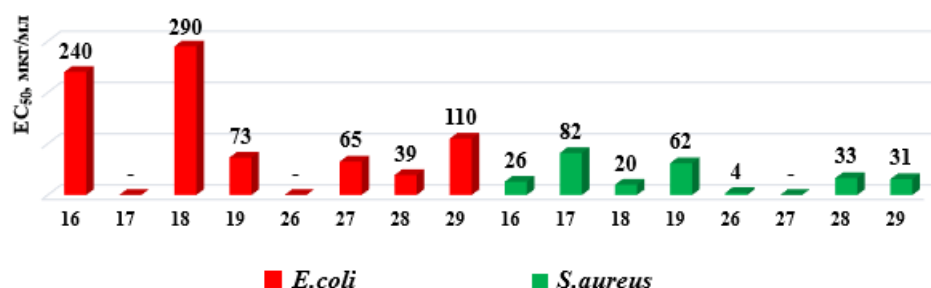


Рис.5. Антибактериальная активность соединений 16-19 и 26-29 в отношении *E.coli* и *S.aureus*

Согласно полученным результатам, замена карбонильной группы в субстратах **16-19** на тиокарбонильную группу приводит к повышению антибактериального эффекта у гибридных структур (**26-29**). Из диаграммы (рис. 5) видно, что все анализируемые соединения проявили наилучшую активность в отношении *S.aureus* и хуже проявили в отношении *E.coli*, в особенности димедонил(бензо)пираноны (**16-19**).

Наибольшая активность в отношении двух модельных культур бактерий выявлена для соединения **28**. При этом в отношении штамма *S.aureus* максимальную активность продемонстрировало соединение **26** (4 мкг/мл), содержащее электронодонорный заместитель в ароматическом кольце и тиокарбонильную группу, однако, для которого не была выявлена антибактериальная активность в отношении *E.coli* в исследованных диапазонах концентраций. Грамотрицательная бактерия *E.coli* устойчива к большинству тестируемых соединений, что объясняется наличием наружной мембраны у бактерии, ограничивающей проникновение соединений, а также эффективностью насосов оттока.

Таким образом, сравнение полученных значений EC_{50} , анализируемых гибридных соединений (**16-19**) и его тиааналогов (**26-29**), показало перспективность использования бензотиопиранонов (**26-29**) против бактерий *S.aureus*.

ВЫВОДЫ

1. Изучено направление реакции тионирования бис-, 3-(2-гидроксибензоил)- и димедонил(бензо)пиранонов с реактивом Лавессона в условиях нагревания в толуоле.
2. В результате комплексного исследования возможности реализации кето-енольной таутомерии в полиоксосоединениях 4-гидрокси-2*H*-(бензо)пиран-2-онового ряда установлена зависимость енолизации, ее направления от полярности растворителя и строения субстрата.
3. Показано, что для симметричнопостроенных арилметилен-2*H*-пиран-2-онов реакция протекает преимущественно как *O*- (*S*-) гетероциклизация с образованием конденсированной (тио)пиранобиспирановой системы.
4. Выявлено влияние характера заместителя в ароматическом кольце субстрата на направление реакции: электроноакцепторные заместители способствуют протеканию *O*-гетероциклизации для биспиранонов.
5. Для гибридных систем димедонил(бензо)пиранонов и 3-(2-гидроксибензоил)бензо-2*H*-пиран-2-она реакция идет как селективное тионирование по не участвующей в енолизации карбонильной группе карбоцикла или экзоциклической кетонной группе соответственно.
6. Найдены возможные направления практического использования тиааналогов димедонил(бензо)пиранонов. Замещение карбонильной группы на тиокарбонильную повышает антибактериальную активность гибридных структур, в особенности против грамположительных (*S.aureus*) бактерий.

Список публикаций

1. Куренкова, Д. Х. Взаимодействие (гет)арилметилен-3Н-фуран-2-онов с 1,4-дигидро-2,5-диолом / Куренкова Д. Х., Тарасов Д. О., Арзямова Е. М. // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов- 2023», секция «Химия». М.: Издательство «Перо», 2024. - С. 608.
2. Арзямова, Е. М. Синтез 3-((5-(2-гидроксифенил)-1Н-пиразол-4-ил)метилен)-5-фенилфуран-2(3Н)-она / Арзямова Е. М., Куренкова Д. Х. // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов- 2023», секция «Химия». М.: Издательство «Перо», 2024. - С. 503.
3. Куренкова Д.Х., Арзямова Е. М., Мажукина О.А. Взаимодействие 3-замещенных (бензо)пиранонов с реактивом Лавессона. Достижения молодых ученых: химические науки: тезисы докладов IX Всероссийской молодежной конференции (г. Уфа, 23 – 24 мая 2024 г.) / отв. ред. Р.М. Ахметханов. [Электронный ресурс] / Уфимск.ун-т науки и технологий. – Уфа: РИЦ УУНиТ, 2024 – С. 63-64.
4. Черкасова Е.А., Куренкова Д.Х., Егорова А.В., Мажукина О.А., Егорова А.Ю. Применение методов машинного обучения при изучении ИК-спектров в образовательном процессе. Информационные технологии в образовании. – 2024. – № 7. – С. 330-333. – EDN GYPECX [URL:https://old.sgu.ru/research/nauchnye-izdaniya-sgu/prodolzhayushchiesya-izdaniya/informacionnye-tehnologii-v-obrazovanii/arhiv-vypuskov/informacionnye-tehnologii-v-obrazovanii-vypusk-7.-Режим](https://old.sgu.ru/research/nauchnye-izdaniya-sgu/prodolzhayushchiesya-izdaniya/informacionnye-tehnologii-v-obrazovanii/arhiv-vypuskov/informacionnye-tehnologii-v-obrazovanii-vypusk-7.-Режим) доступа: Свободный. Продолжающиеся издания СГУ на сайте www.sgu.ru. С. 330-333.
5. Kurenkova, D. С., Arzyamova, E. М., Mazhukina, O. А., & Yegorova, A. Y. (2024). Synthesis of New O- and S-Containing Polyheteroatomic Systems Based on 3-Substituted Pyran-2-Ones with Lawesson's Reagent. Chemistry Proceedings, 16(1), 18. <https://doi.org/10.3390/ecsoc-28-20106>.
6. Куренкова Д.Х., Рыжов А. С., Мажукина О.А. Реактив Лавессона

в модификации гибридных систем: взаимодействие с димедониларилметил-2Н-хромен-2-онами. Достижения молодых ученых: химические науки: тезисы докладов X Всероссийской молодежной конференции (г. Уфа, 22 – 23 мая 2025 г.) / отв. ред. Р.М. Ахметханов. [Электронный ресурс] / Уфимск.ун-т науки и технологий. – Уфа: РИЦ УУНиТ, 2025 (в печати).