

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 биоорганической химии

**АРИЛИДЕНТЕРАГИДРОАФТАЛИНОНЫ
В РЕАКЦИЯХ С N- И C-НУКЛЕОФИЛАМИ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Фроловой Натальи Владимировны

Научный руководитель

д.х.н. профессор

Федотова О.В.

Заведующий кафедрой

д.х.н. профессор

Федотова О.В.

Саратов 2017 год

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цель работы. α, β – Ненасыщенные карбонильные соединения являются широко распространенными строительными блоками в органическом синтезе, хорошо известны как промежуточные продукты для синтеза разнообразных гетероциклических систем, многие из которых обладают высокой биологической активностью и играют важную роль в медицинской химии. Именно наличие α, β – ненасыщенной карбонильной системы в халконах делает их химически и биологически привлекательными.

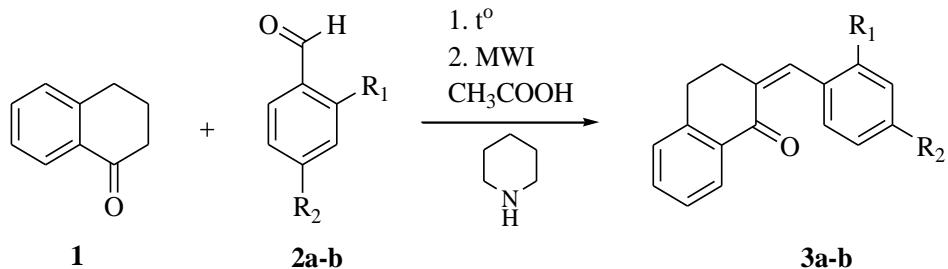
В связи с вышесказанным, **целью настоящей работы** явилось получение ранее неизвестных халконов на основе 3,4-дигидрофтален-1(2H)-она с ароматическими альдегидами, содержащими электроноакцепторные и донорные группы, и дальнейшее введение их в реакцию Михаэля с соединениями бензо-2Н-пиран-2-онового ряда; синтез гибридных систем, сочетающих ценные свойства объединяемых субстратов.

При выполнении данной работы были поставлены следующие **задачи**:

1. Проведение реакции конденсации 3,4-дигидрофтален-1(2H)-она с ароматическими альдегидами; выявление оптимальных условий синтеза для альдегидов содержащих электронодонорные и акцепторные заместители.
2. Проведение one-pot превращений α, β - непредельных кетонов 3,4-дигидрофтален-1(2H)-онового ряда с 3-замещенными 2Н-хромен-2-онами в основной среде (пиперидин, триэтиламин, пиридин).
3. Установление строения и структурных особенностей вновь синтезированных соединений методами ИК, ЯМР ^1H спектроскопии.

Основное содержание работы

Синтез исходных соединений осуществлялся на основе 3,4-дигидронаптален-1(2Н)-она (**1**) и арилальдегидов (**2a-b**) в среде уксусной кислоты при кипячении (118-119 °C) и при микроволновом облучении (600Вт) с использованием пиперидина в качестве катализатора. Таким путем были получены бензилидентетрагидронапталиноны (**3a-b**).

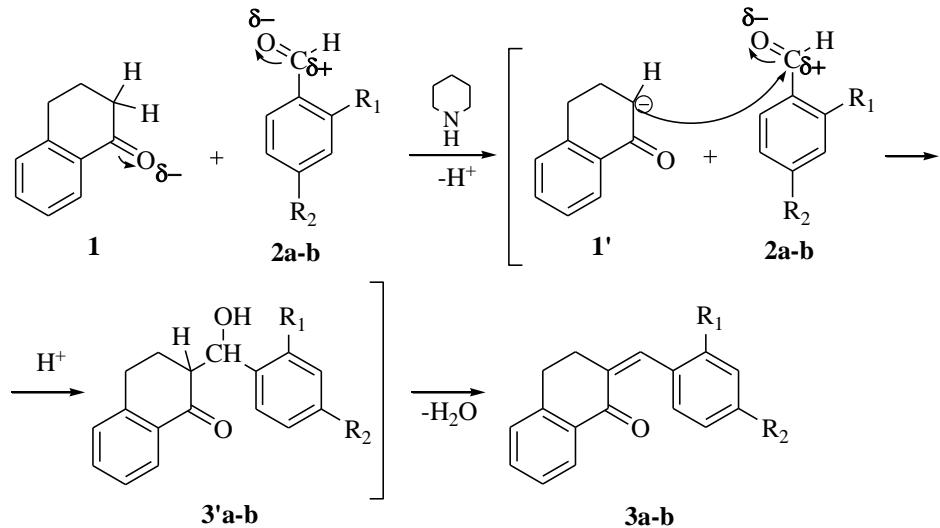


a: R₁=H, R₂=COOH;

b: R₁=R₂=OCH₃

Микроволновая активация смеси приводит к значительному сокращению времени проведения реакции и увеличению выходов продуктов (**3a-b**).

Вероятную схему реакции можно представить по типу кротонной конденсации следующим образом:



Вероятно, первоначально под действием катализатора метиленовая компонента (**1**) отщепляет протон. Далее атом углерода, образующегося карбаниона (нуклеофил), соединяется с молекулой арилальдегидов (**2a-b**),

имеющей на атоме углерода карбонильной группы частичный положительный заряд. Уксусная кислота, используемая в реакции, приводит к увеличению частичного положительного заряда на углероде альдегидной группы и создает условия, которые способствуют необратимому процессу отщепления воды и образованию продуктов кротонового типа 2-(R-бензилиден)-3,4-дигидрофтален-1(2H)-онов (**3a-b**).

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.

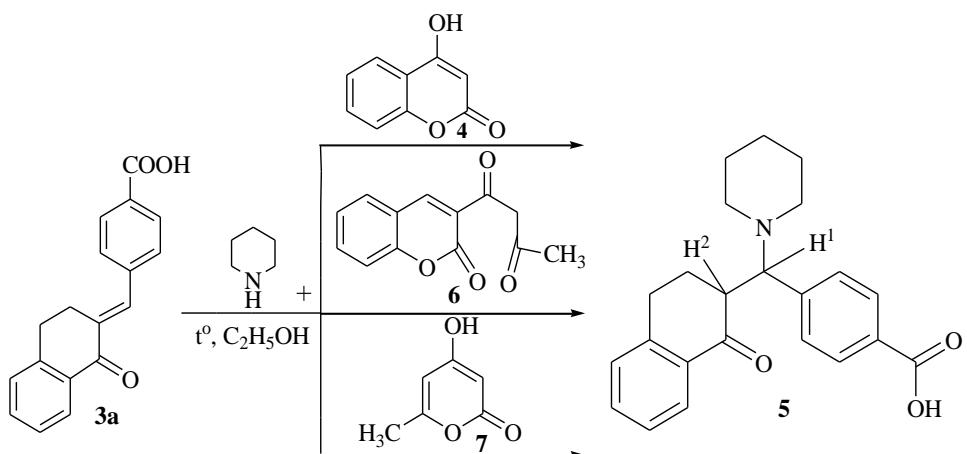
В ИК спектрах соединений **3a-b** наблюдаются полосы поглощения карбонильной группы при 1680cm^{-1} . Кроме того, в ИК спектре соединения **3a** кислотному карбонилу соответствует полоса при 1700 cm^{-1} , а кислотной OH группе - при 3480 cm^{-1} . В ИК спектре халкона **3b** обнаружаются полосы диметоксифенильного заместителя при 2850 cm^{-1} .

В ЯМР ^1H спектрах соединений **3a-b** присутствует синглет винильного протона при 7,8 м.д. Сигналы протонов CH_2 -групп алицикла представляют собой два триплета при 3,02 м.д. и 3,18 м.д. Синглет протонов соединения **3b** при 3,85 м.д. соответствует метоксигруппам. Мультиплет ароматических протонов при 7,37-8,13 м.д.

В соответствии с целью настоящей работы нами впервые в реакцию введены 2-(4-карбоксибензилиден)-3,4-дигидрофтален-1(2H)-он (**3a**), 4-гидрокси-2H-хромен-2-он (**4**) в условиях кипячения в этаноле с использованием пиперидина.

Оказалось, что в выбранных условиях имеет место реакция Михаэля между халконом **3a** и пиперидином. Это вполне обосновано, так как реакция Михаэля – это нуклеофильное присоединение карбаниона или другого нуклеофильного агента к α , β – ненасыщенному карбонильному соединению.

В нашем случае, пиперидин, как более сильный нуклеофил конкурирует с 4-гидрокси-2H-хромен-2-оном (**4**), образуя 4-((1,2,3,4-тетрагидро-1-оксонафтален-2-ил)-(пиперидин-1-ил)метил)бензойную кислоту (**5**) с выходом 50 %.



Структура соединения **5** установлена методами ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.

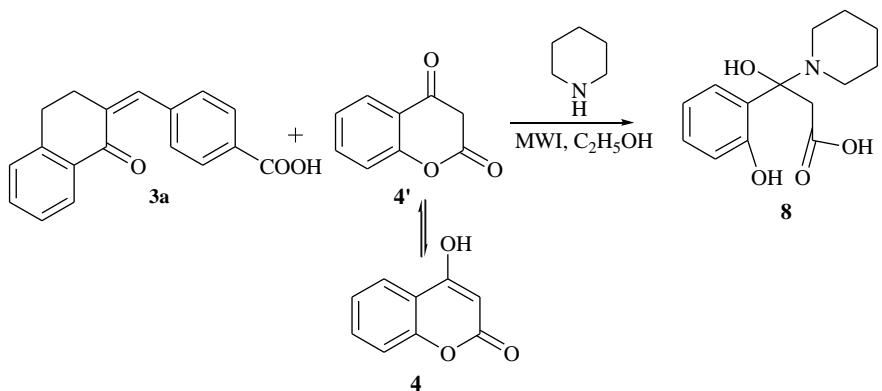
В ИК спектре соединения **5** присутствуют полосы поглощения карбоксильной группы при 3431 см^{-1} и 1701 см^{-1} , кетонного карбонила при 1670 см^{-1} . Колебания CH_2 -групп насыщенных фрагментов находятся в области $2981 - 2815\text{ см}^{-1}$.

В ЯМР ^1H спектре продукта **5** отмечена серия сигналов насыщенного пиперидинового кольца: мультиплет при $1,21$ м.д. и сигналы α -метиленовых звеньев при $1,81$ м.д. Сигналы протонов CH_2 -групп тетрагидрофталинонового фрагмента представлены триплетом и мультиплетом в области $2,96$ и $3,13$ м.д., третичный протон $\text{H}2$ – мультиплетом при $3,16$ м.д. Дублет связующего метинового протона $\text{H}1$ отмечен при $5,36$ м.д. Мультиплет ароматических протонов проявляется при $7,19$ - $8,14$ м.д.

Аналогичная картина образования продукта **5** наблюдалась и при использовании в качестве метиленовой компоненты 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2Н-хромен-2-она (**6**), 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она (**7**) с выходами 43 и 76%.

При микроволновом облучении с использованием тех же реагентов (3а, 4, $C_5H_{11}N$) имеет место образование 3-гидрокси-3-(2-гидроксифенил)-3-(пиперидин-1-ил)-пропановой кислоты (**8**), как результат раскрытия 2Н-хромен-2-онового лактонного кольца и присоединения по оксогруппе

пиперидина, как сильного нуклеофила. Основность вторичного циклического амина и микроволновый фактор в сочетании определяют раскрытие гетерокольца.

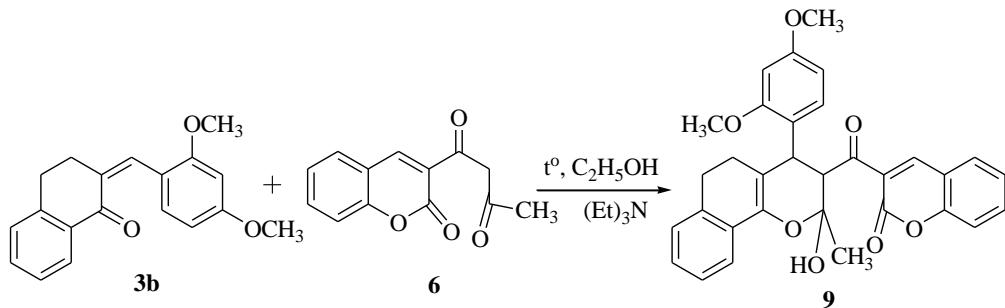


В ИК спектре соединения **8** присутствует уширенная полоса валентных колебаний ν_{OH} групп в интервале 3400-3280 cm^{-1} . Сигналы ассоциированной карбоксильной группы наблюдаются при 2560 cm^{-1} . Отсутствие сигнала в области 1720 cm^{-1} доказывает, что в структуре нет лактонных фрагментов. Кислотному карбонилу соответствует сигнал при 1680 cm^{-1} . Валентным колебаниям связям С-Н в CH₂ и CH группам соответствуют сигналы 2950 cm^{-1} и 2860 cm^{-1} , деформационным колебаниям отвечают сигналы 1450 cm^{-1} и 1370 cm^{-1} .

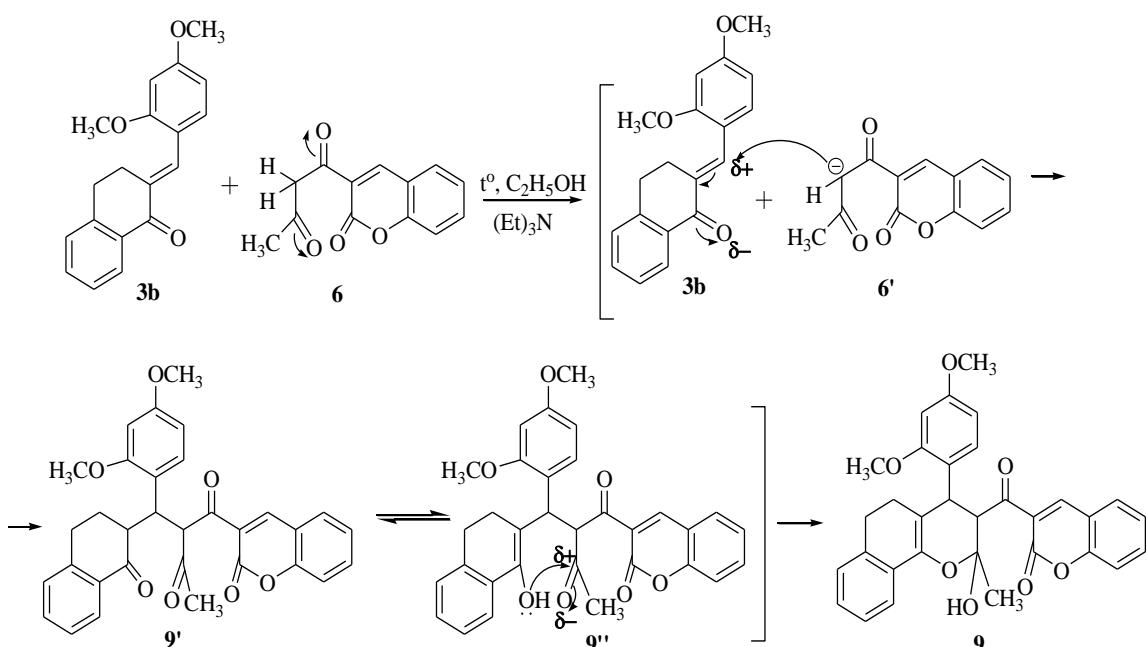
В ЯМР ¹H спектре продукта **8** сигналы пиперидинового кольца отмечены мультиплетом при 1,43 м.д. и сигналы α -метиленовых звеньев при 1,91 м.д. Дублет CH₂-группы при 2,74 м.д. Синглет протона третичной гидроксильной группы, вероятно, попадает в область, соответствующую сигналу DMSO-d₆ при 2,92 м.д. Синглет фенольного протона смещается за счет электроноакцепторных заместителей в α - и β -положениях в слабое поле и отмечен при 10,00 м.д. Мультиплет протонов ароматического кольца в области 7,09-8,00 м.д.

Подобраны условия, которые позволили выделить гибрид двух вводимых в изучаемую реакцию молекул – 2-(2,4-диметоксибензилиден)-3,4-дигидрофтален-1(2Н)-она (**3b**) и 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2Н-хромен-2-она

(6). При кипячении в этиловом спирте с применением триэтиламина в качестве катализатора образуется 3-(4-(2,4-диметоксифенил)-2-гидрокси-2-метил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-бензо[h]хромен-3-карбонил)-2Н-хромен-2-он (9).



Вероятно, сначала происходит конденсация по типу реакции Михаэля, в ходе которой карбанион, образующийся на основе метиленактивной компоненты **6** под действием основного катализатора, атакует халкон **3b**, имеющий частичный положительный заряд, с последующей О-гетероциклизацией 1,5 – диоксосоединения **9''** в полукуталь **9**.

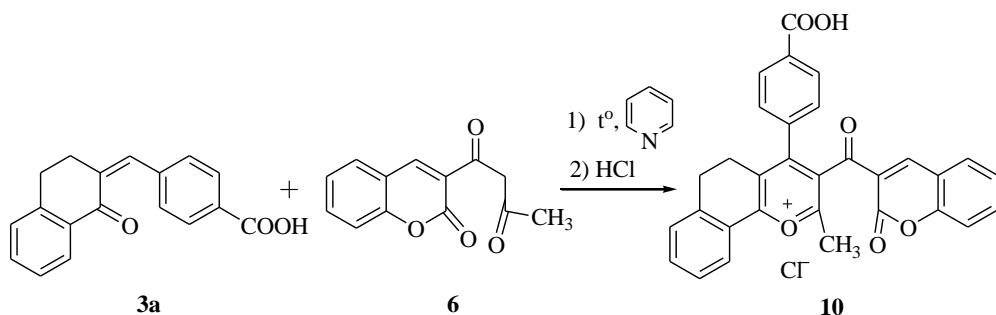


В ИК спектре продукта **9** присутствует полоса колебания гидроксигруппы - 3514-3330 см⁻¹. Лактонный карбонил отмечен при 1730 см⁻¹, валентные колебания С=О – при 1660 см⁻¹. Серия полос в области 3090-

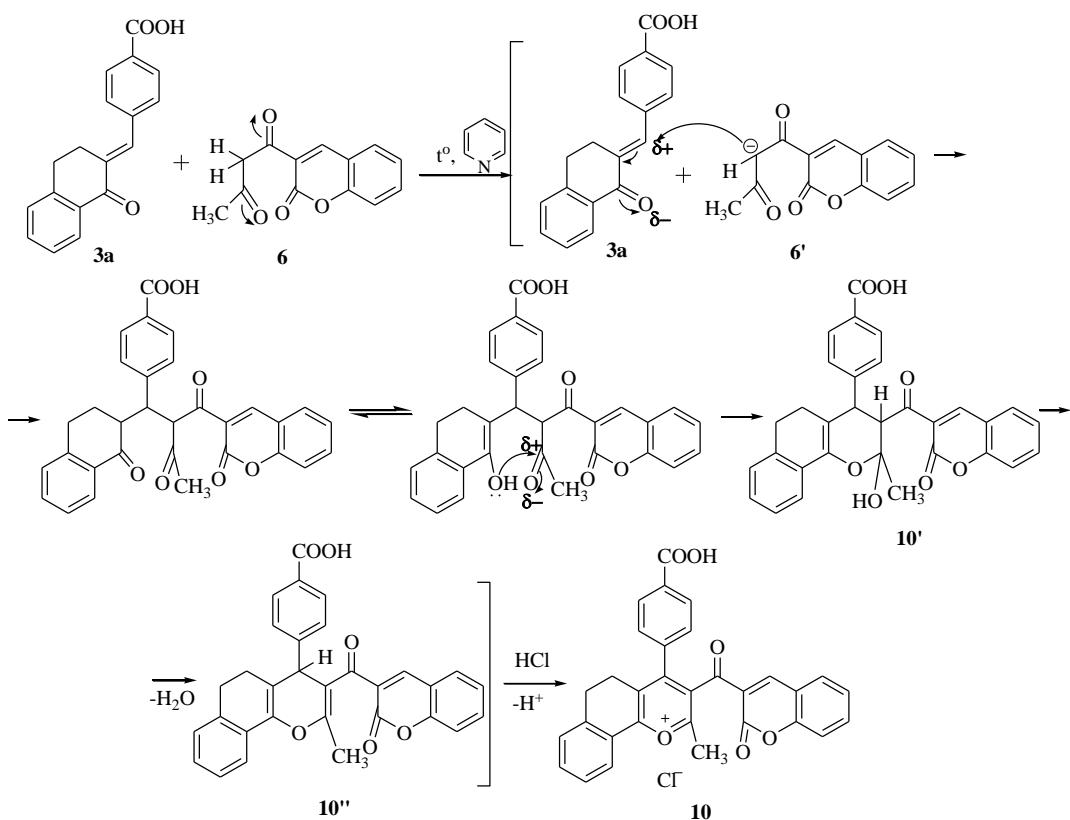
2812 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям насыщенных фрагментов молекулы и метоксигруппам.

В спектре ЯМР ¹H данного соединения **9** отмечен синглет винильного протона при 8,65 м.д. Дублетам метиновых протонов соответствуют сигналы при 4,41 и 5,84 м.д. Синглетом при 3,85 м.д. отмечены метоксигруппы. Протону полукетального гидроксила соответствует синглет при 3,77 м.д, два триплета при 2,93 и 3,06 м.д. – CH₂-группам тетрагидрофталинонового фрагмента, метильная группа выражена синглетом при 2,27 м.д. Мультиплет ароматических протонов проявляется при 6,41-8,14 м.д.

Аналогичная схема реакции халкона **3a** имеет место при использовании в качестве метиленовой компоненты 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2Н-хромен-2-она (**6**) при кипячении в среде пиридина, с последующей обработкой соляной кислотой. Продуктом превращения является хлорид 4-(4-карбоксифенил)-2-метил-3-(2-оксо-2Н-хромен-3-карбонил)-5,6-дигидробензо[h]хромен-1-илия (**10**).



Образование соли **10**, вероятно, происходит по вышепредставленному механизму для соединения **9** с последующей дегидратацией в пиран **10''**, который затем под влиянием хлороводородной кислоты ароматизируется. Указанное превращение является типичным для 1,5-дикарбонильных соединений.



В ИК спектре соединения **10** валентные колебания OH и C=O групп заместителя отмечены уширенной полосой в области $3580\text{-}3280 \text{ см}^{-1}$ и 1706 см^{-1} , колебания лактонной связи C=O – при 1728 см^{-1} , полоса поглощения валентной C=O связи алифатического фрагмента при 1687 см^{-1} . Валентные колебания ассоциированной OH -группы карбоксильной функции имеют место в области $2700\text{-}2500 \text{ см}^{-1}$.

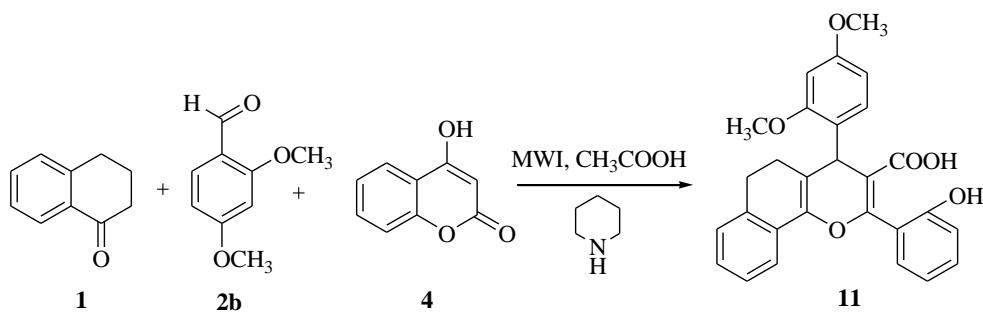
В ЯМР ^1H спектре продукта **10** синглет при $8,79$ м.д. соответствует винильному протону, два триплета при $2,60$ и $2,99$ м.д. – CH_2 -группам тетрагидрофталинонового фрагмента. Синглет метильной группы проявляется при $2,23$ м.д. Мультиплет ароматических протонов лежит в области $7,23\text{-}8,24$ м.д.

Таким образом, полученные нами гибриды **9,10**, построенные с участием фармакофорных молекул реагентов, возникают благодаря использованию достаточно сильных оснований триэтиламина, как катализатора, и пиридина, как среды.

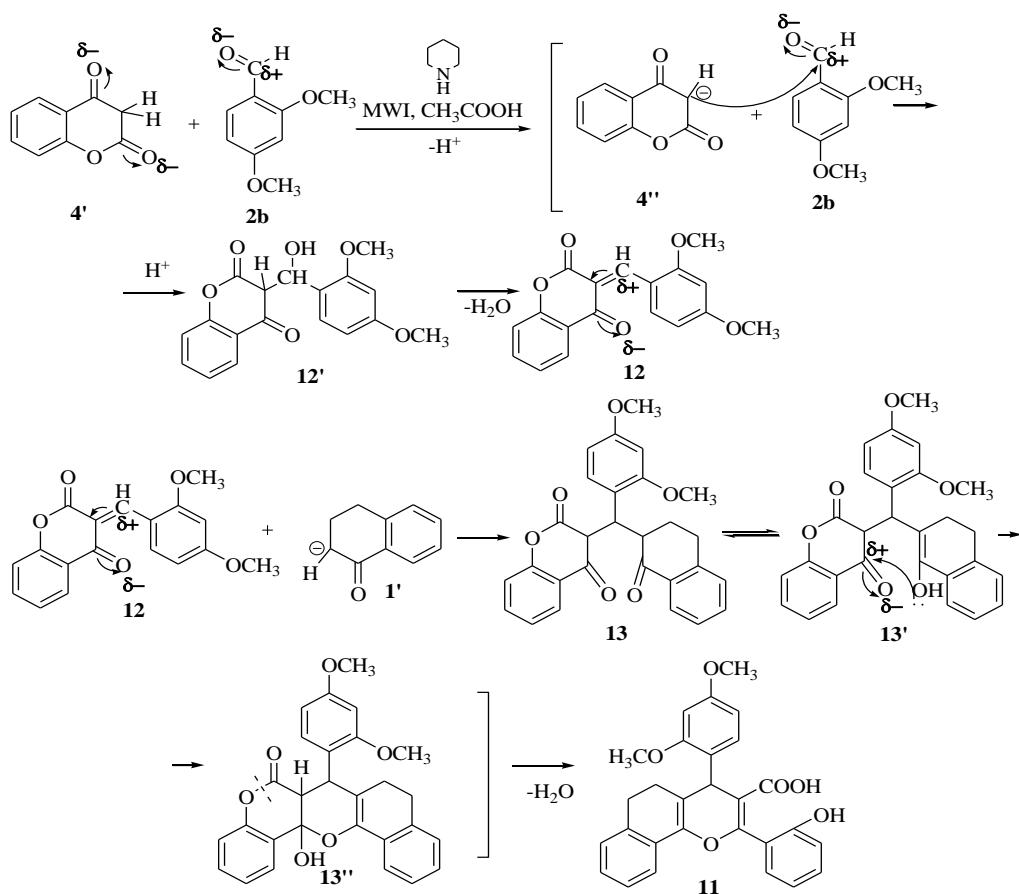
Выясняя вопросы вероятных схем синтеза гибридных систем, представлялось важным проведение one-pot превращений с участниками

процесса без выделения интермедиатов (халконов). Одновременно мог быть решен вопрос об относительной реакционной активности метиленовых компонент, которыми могли выступать как 3,4-дигидронфтален-1(2Н)-он **1**, так и производные 2Н-хромен-2-она (соединения **4** и **6**).

Таким образом, в продолжение исследований реакционной способности данных соединений был проведен трехкомпонентный one-pot синтез основе 3,4-дигидронфтален-1(2Н)-она **1**, 2,4-диметоксибензальдегида **2b** и 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она **4** в условиях микроволнового облучения с использованием уксусной кислоты в качестве гомогенизатора смеси и пиперидина, как катализатора. Установлено, что в выбранных условиях наблюдается образование 4-(2,4-диметоксифенил)-2-(2-гидроксифенил)-5,6-дигидро-4Н-бензо[*h*]хромен-3-карбоновой кислоты (**11**).



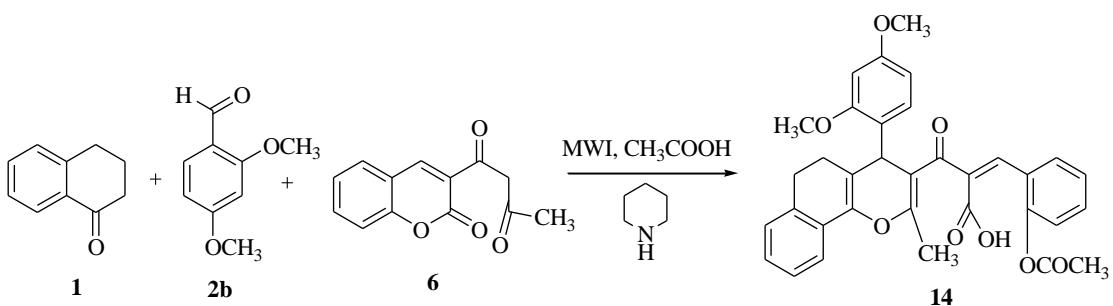
Предположительно, сначала происходит кротоновая конденсация хромен-2-она **4'**, являющегося, как оказалось, более активной метиленовой компонентой, чем 3,4-дигидронфтален-1(2Н)-он **1** из-за наличия двух карбонильных электроноакцепторных групп, с 2,4-диметоксибензальдегидом **2b** с образованием халкона **12**, который затем претерпевает атаку карбанионом **1'**, что приводит к образованию 1,5-диоксосоединения **13**, которое О-гетероциклизуется в пиран. Микроволновая активация приводит к раскрытию лактонного цикла 2Н-хромен-2-онового фрагмента, в результате чего был выделен продукт **11**.



В ИК спектре продукта **11** присутствуют полосы колебания $\nu_{\text{ОН}}$ карбоксильной группы в области 3500-3300 см⁻¹, валентные колебания C=O при 1706 см⁻¹. Широкая полоса полиассоциированных фенольных OH-групп в области 3275-3152 см⁻¹. Колебания метиленовых звеньев при 3070 и 3000 см⁻¹. При 2850 см⁻¹ отмечены диметоксифенильные группы.

В ЯМР ¹H спектре соединения **11** отмечены синглеты: метинового протона при 5,61 м.д., протона фенольного гидроксила при 5,36 м.д. и метокси-групп при 3,85 м.д. Два триплета при 2,97 и 3,06 м.д. соответствуют протонам CH₂-групп насыщенного фрагмента. Мультиплет ароматических протонов присутствует в области 6,45-8,22 м.д.

При использовании в качестве одного из компонентов ацетоацетил-2Н-хромен-2-она **6** в тех же условиях продуктом превращения является (Z)-3-(2-ацетоксифенил)-2-(4-(2,4-диметоксифенил)-2-метил-5,6-дигидро-4Н-бензо[h]хромене-3-карбонил)-акриловая кислота (**14**).



Вероятно, данная реакция протекает аналогично, как первоначальная конденсация 3,4-дигидронафтален-1(2Н)-она **1**, как метиленовой компоненты с ароматическим альдегидом, давая халкон, и его преобразование с участием ацетоацетил-2Н-хромен-2-она **6** в новую конденсированную систему. На последнем этапе происходит ацилирование фенольного гидроксила под действием уксусной кислоты, что приводит к продукту **14**. Микроволновая активация действует в соответствии с общими принципами воздействия на лактонное кольцо.

В ИК спектре соединения **14** присутствуют полосы валентных колебаний карбоксильной группы при 3440 и 1730 см^{-1} . В области 3150 - 2800 см^{-1} наблюдаются колебания метоксильных групп, метиленовых звеньев и метильной группы.

В ЯМР ^1H спектре продукта **14** отмечены синглеты: винильного протона при $7,65$ м.д., метинового протона при $4,22$ м.д., метильной группы при $2,23$ м.д., ацильных протонов при $2,08$ м.д. и протонов метокси-групп при $3,85$ м.д. Два триплета соответствующие CH_2 -группам тетрагидрофталинового фрагмента проявляются при $2,94$ и $3,06$ м.д. Мультиплет ароматических протонов проявляется в области $6,39$ - $8,24$ м.д.

ВЫВОДЫ

1. На основе 3,4-дигидронафтален-1(2Н)-она и ароматических альдегидов получены α , β – непредельные кетоны при термическом и микроволновом воздействии и показано преимущество последнего по времени и выходам целевых продуктов.

2. Впервые в реакции Михаэля выделен продукт присоединения к α , β – непредельному фрагменту катализатора превращения как нуклеофильного реагента.

3. Показано, что микроволновая активация реакции с участием 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она приводит к раскрытию лактонного кольца и образованию неизвестных ранее гидроксифенилпиперидин-1-ил-пропановой кислоты.

4. Найдены условия для синтеза гибридных систем в one-pot реакциях арилидентетрагидронафталинонов с 3-замещенными 2Н-хромен-2-онами, включающие участников процесса.

5. Проведены мультикомпонентные реакции 3,4-дигидронафтален-1(2Н)-она, 3-замещенных 2Н-хромен-2-онов и ароматических альдегидов. Впервые получены пентазамещенные бензаннелированные дигидрохроменоны, содержащие фенольные и карбоксильные заместители.