

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

**2-АМИНО-3-ФОРМИЛХРОМЕН-4-ОН В СИНТЕЗЕ ЗАМЕЩЕННЫХ  
ПИРИМИДИНОВ И ПИРИДИНОВ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Чеснокова Дмитрия Владимировича

Научный руководитель  
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Зав. кафедрой  
д .х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2017

## Введение

**Актуальность работы.** Хроменоновая система, благодаря природным флавоноидам, является наиболее распространенной в растительном мире гетероциклической системой, именно поэтому производным флавона, изофлавона и хромона уделяется пристальное внимание. Производные хромона (хромен-4-она) проявляют противоопухолевую, противовоспалительную и противовирусную активности, имеют высокое средство к бензодиазепиновым рецепторам и используются в качестве антиоксидантов. А также, благодаря своим фотохимическим свойствам, их можно применять в качестве флуоресцентных меток при биохимических экспериментах и в клинической медицине.

Хромен-4-оны с электроноакцепторными заместителями в третьем положении являются ценными субстратами для синтеза различных, в том числе биологически активных, гетероциклических соединений, благодаря чему они тщательно исследуются в течение последних 40 лет. Наличием в их структуре трех электрофильных центров (заместитель при атоме C-3, а также атомы C-2 и C-4) обуславливается многообразие свойств 3-замещенных хромен-4-онов за счет ряда потенциальных направлений взаимодействия с динуклеофилами.

**Цель работы.** Цель работы заключается в синтезе новых производных хромен-4-онов, путём взаимодействия 2-амино-3-формилхромен-4-она с N- и C-нуклеофилами.

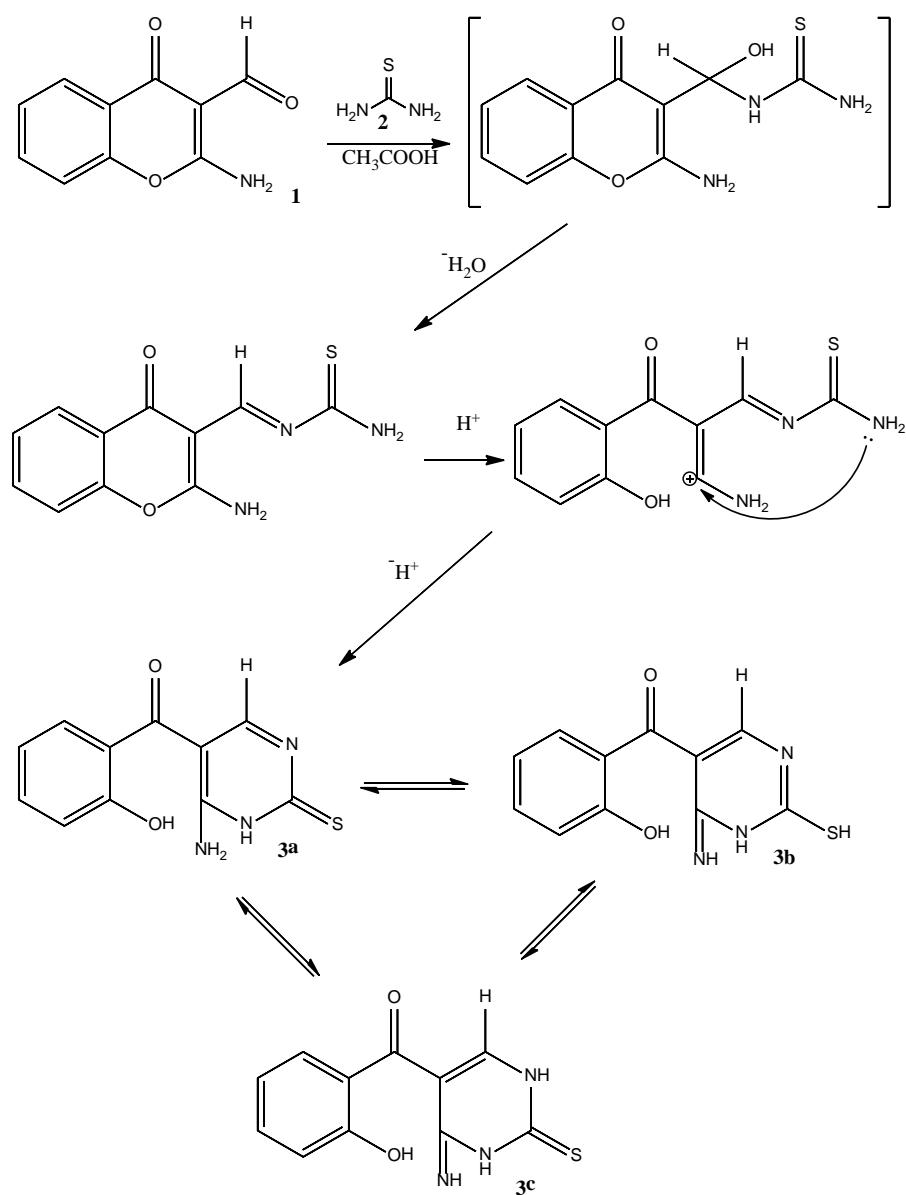
**Задачи исследования.** При этом решаются следующие задачи:

изучение реакций 2-амино-3-формилхромен-4-она с тиомочевиной, тиосемикарбазидом, ацетоуксусным эфиром и триаминогидроксиpirимидинсульфатом;

изучение физико-химических свойств и строения полученных соединений методом ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

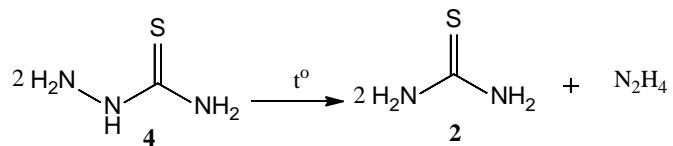
## Основное содержание работы

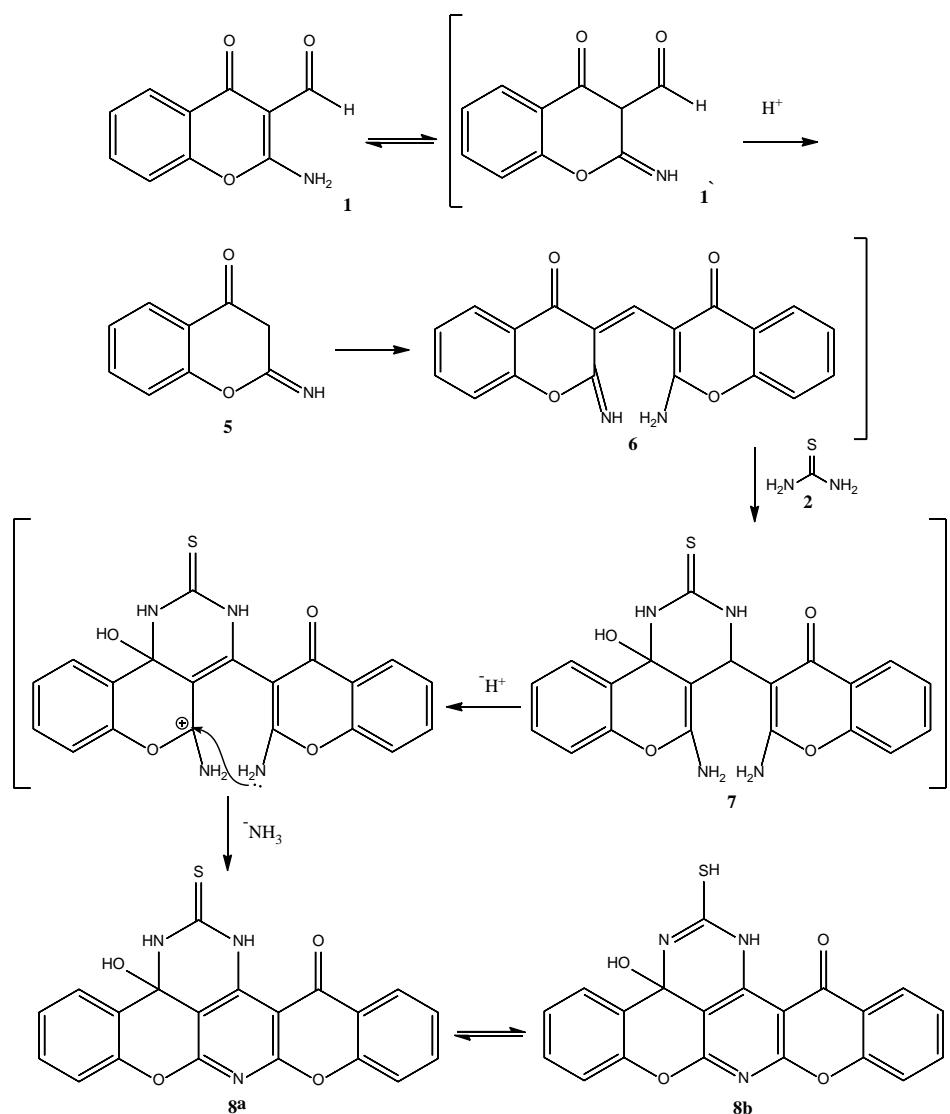
Нами обнаружено, что при взаимодействии 2-амино-3-формилхромен-4-она **1** и тиомочевины **2** имеет место нуклеофильное присоединение реагента с последующим замещением по карбонилу альдегидной функции с образованием имина, термическая дециклизация пиранового фрагмента и циклизация в пиридинтион **3a**. Согласно спектральным данным, преобладающей таутомерной формой является **3b**.



В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре продукта присутствуют сигналы ароматических протонов в диапазоне 7.35-8.13 м.д., синглет протона фенольной группы при 10.19 м.д., два синглета протонов вторичных аминогрупп при 8.38 и 9.84 м.д., синглет протона винильной группы при 7.74 м.д. и синглет протона тиольной группы при 3.74 м.д.

Установлено, что при взаимодействии 2-амино-3-формилхромен-4-она **1** с тиосемикарбазидом **4** (1:1) на первой стадии наблюдается конденсация 2-амино-3-формилхромен-4-она. Первоначально, субстрат **1** в таутомерной форме **1`** подвергается в среде ледяной уксусной кислоты деформилированию до 2-иминохромен-4-она **5**, который конденсируется с исходным 2-амино-3-формилхромен-4-оном **1**, образуя сопряжённый имин **6**, в дальнейшем претерпевающий взаимодействие с тиомочевиной **2** – продуктом термического разложения тиосемикарбазида **4**. Вследствие реакции дезаминирования диендиамин **7** перегруппировывается и замыкается в пиридиновый цикл, образуя 3-а-гидрокси-2-тиоксо-3,3-а-дигидро-1Н-8,10-диокса-1,3,9-триазабензо[fg]пентацен-15(2Н)-он **8a**.



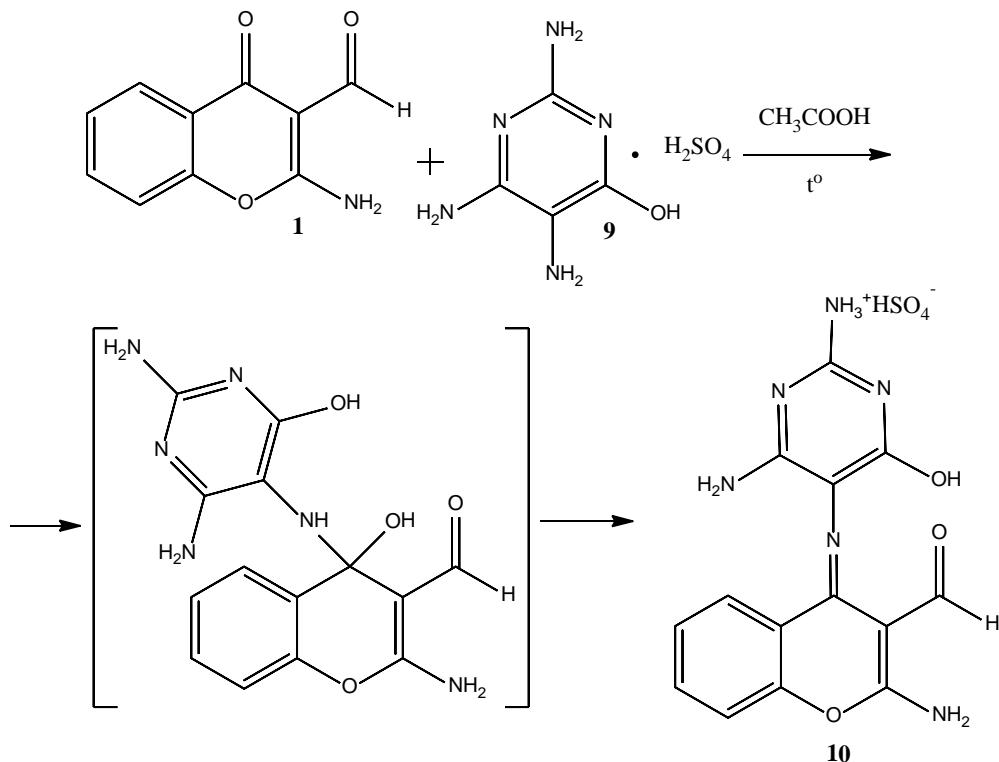


В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре продукта **8a** присутствуют сигналы ароматических протонов в диапазоне 7.37-7.97 м.д., синглет протона гидроксильной группы при 8.61 м.д., два синглета протонов тиоамидной группы при 8.47 и 8.90 м.д. и синглет протона тиольной группы при 11.05 м.д., который объясняет наличие таутомерной формы **8b**.

Таким образом, в ходе этой реакции получена сложнопостроенная система, содержащая меркаптопиримидиновый фрагмент молекулы, сочетающийся с фармакофорными хромен(он)овыми и пиридиновыми гетероциклами.

Замена бинуклеофильных тиомочевины, тиосемикарбазида на гетероароматический триаминогидроксисодержащий азаоксинуклеофил **9**

позволяет задействовать альтернативный реакционный центр молекулы субстрата **1** и провести реакцию как нуклеофильное замещение по кетонной функции с образованием сульфата 5-амино-4-(((2-амино-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)(гидрокси)метил)амино)-6-гидроксириимидин-2-аммония **10**.

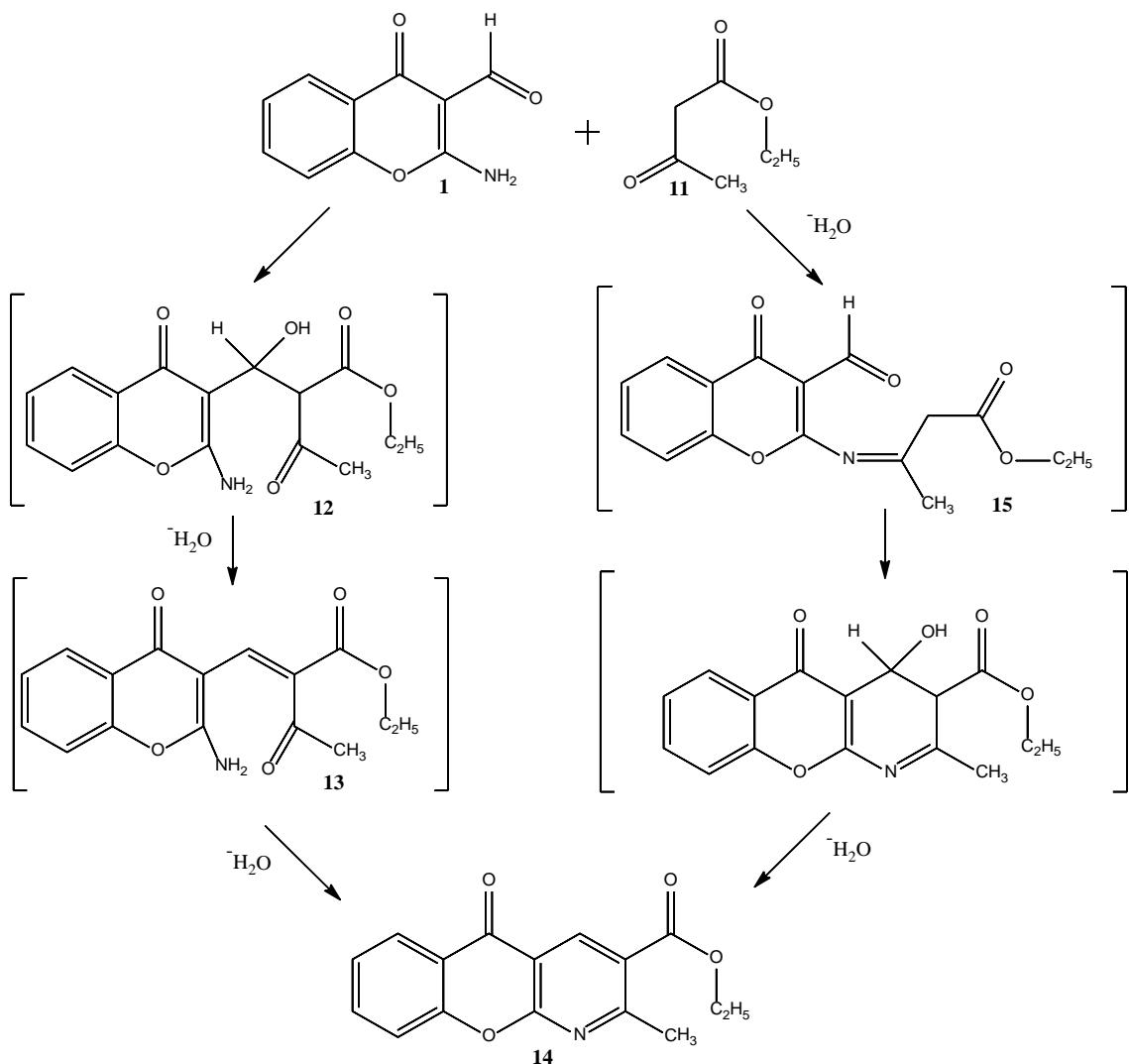


Расчет энергий систем, образованных путём замены кетонной функции на триаминогидроксисодержащий азаоксинауклеофил **9** или альдегидной группы в положении С3 субстрата **1** с привлечением полуэмперического метода MNDO программного пакета HyperChem показывает практически незначительную разницу между их величинами ( $\Delta H = -3902$  и  $-3909$  ккал/моль соответственно), что подтверждает возможность протекания реакции по вышеприведённой схеме.

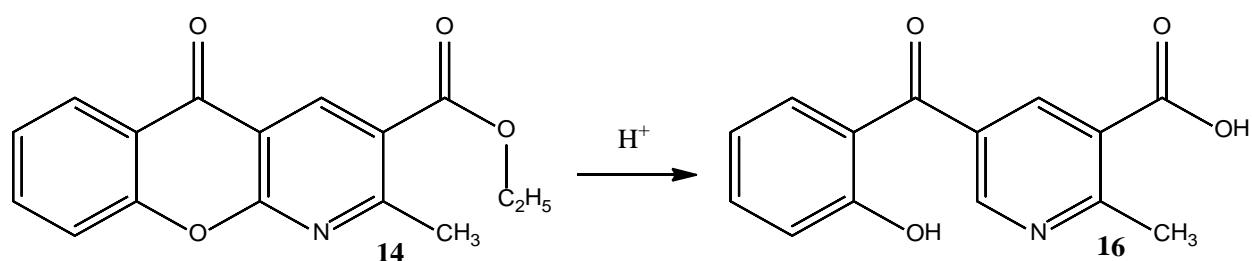
Строение соединения **10** подтверждено с привлечением ЯМР  $^1\text{H}$  и HSQC спектроскопии. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдаются сигналы ароматических протонов в диапазоне 6.40-8.33 м.д., три синглета протонов аминных групп при 9.11, 9.57 и 9.91 м.д., синглет протона карбонильной группы при 10.05 м.д. и синглет протонов серной кислоты при 13,56 м.д. В HSQC спектре

характеристичный кросс-пик 10.05/188.20 м.д. соответствует протону формильной группы.

Показано, что реакция 2-амино-3-формилхромен-4-она **1** с ацетоуксусным эфиром **11** приводит первоначально к образованию трициклического ансамбля хромен-4-она и пиридина - 5-(2-гидроксибензоил)-2-метилникотиновой кислоте **16**. При этом 2-амино-3-формилхромен-4-он **1** и ацетоуксусный эфир **11** претерпевают циклизацию по Фридлендеру. Для этой реакции существуют два жизнеспособных механизма. В первом случае 2-амино-3-формилхромен-4-он **1** и ацетоуксусный эфир **11** реагируют с образованием альдольного аддукта **12**. Интермедиат теряет воду в реакции элиминирования и образует ненасыщенное карбонильное соединение **13**, которое затем снова теряет воду с образованием пиридинового кольца в соединении **14**. По второму механизму первой стадией является образование основания Шиффа **15**, за которой следует альдольная конденсация и дегидратация.



Под действием температуры и уксуснокислой среды происходит ацидолиз сложноэфирной группы с образованием карбоксильной группы, а также раскрытие пиранонового фрагмента до 5-(2-гидроксибензоил)-2-метилникотиновой кислоты **16**.



В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре продукта присутствуют сигналы ароматических протонов в диапазоне 7.38-8.24 м.д., синглет протона фенольной группы при 10.30 м.д. и синглет трёх протонов метильной группы при 1.57 м.д. В ИК спектре наблюдаются валентные колебания связанной гидроксильной группы при  $3230$  и  $3100\text{ см}^{-1}$ , валентные колебания карбонильных групп при  $1680$  и  $1690\text{ см}^{-1}$ .

Таким образом, в зависимости от выбранного реагента реакция идёт по формильной группе в случае тиомочевины, по альдегидной и кетонной функции в случае тиосемикарбазида и по кетонной группе в реакции с полизамещенным нуклеофильным реагентом триаминогидроксириимидинсульфатом.

## Выводы

1. Изучены реакции 2-амино-3-формилхромен-4-она с тиомочевиной, тиосемикарбазидом и триаминооксириимидинсульфатом.
2. Показано, что при действии тиомочевины на 2-амино-3-формилхромен-4-он возникает замещенный пиримидинтион, с аминотиомочевиной (тиосемикарбазидом) возникает сложнопостроенная гибридная система, содержащая пиримидинтионовый и хромен(он)овый хромофорные фрагменты.
3. Выявлена возможность синтеза замещенных пиридинов с использованием 2-амино-3-формилхромен-4-она и ацетоуксусного эфира с хорошими выходами.
4. Строение вновь полученных соединений пиримидинового и пиридинового рядов доказано методом ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.