



003463507

На правах рукописи

*А. Воеводина*

**Воеводина Ирина Владимировна**

**НОВЫЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ  
β,β-ТРИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ  
В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА**

02.00.03

Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

12 МАР 2009

Москва – 2009

Работа выполнена в Российском химико-технологическом университете  
им. Д.И. Менделеева

Научный руководитель: заслуженный деятель науки РФ,  
доктор химических наук,  
профессор В.Ф. Травень

Официальные оппоненты: член-корреспондент РАН,  
доктор химических наук,  
профессор Э.Е. Нифантьев  
  
доктор химических наук,  
ведущий научный сотрудник С.З. Вацадзе

Ведущая организация: Институт органической химии  
им. Н.Д. Зелинского РАН

Защита состоится 6 марта 2009 года в 10 часов на заседании диссертационного  
совета Д 212.204.04 в РХТУ им. Д.И. Менделеева (125047, г. Москва, Миусская  
пл., д. 9) в конференц-зале.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре  
РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Автореферат диссертации разослан « 2 » февраля 2009 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
Д 212.204.04



Кухаренко А.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы Многие 3-замещенные 4-гидроксикумарины проявляют высокую биологическую активность. Например, фенпрокумон, варфарин, синкумар обладают высокими антикоагулянтными свойствами и применяются в терапевтической практике. Некоторые 3-гетарилкумарины отличаются выраженной флуоресценцией и известны как лазерные красители. Вследствие этого актуальным является поиск новых методов синтеза производных кумарина, функционализированных по лактоному кольцу.

В качестве ключевых исходных структур были избраны 3-алканонил-4-гидрокси- и 4-гидрокси-3-циннамонилкумарины, а также их бордифторидные комплексы. Эти соединения относятся к ряду  $\beta,\beta$ -трикарбонильных соединений, отличающихся высокой склонностью к таутомеризации, и, как следствие, высокой реакционной способностью при взаимодействии как с нуклеофильными, так и с электрофильными реагентами. Следует отметить, что закономерности реакций  $\beta,\beta$ -трикарбонильных соединений в ряду кумарина и его ближайших аналогов ранее систематически не изучались.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (гранты № 07-03-00936 и №08-03-90016-Бел\_а).\*

Цель работы Изучение новых реакций гетероциклизации 3-алканонил-4-гидрокси- и 4-гидрокси-3-циннамонилкумаринов, строения и спектральных свойств полученных соединений, их способности к изомеризационным превращениям под действием различных факторов (нековалентное взаимодействие с органическими растворителями и биоорганическими субстратами, облучение), определение возможных направлений практического применения новых соединений.

Научная новизна Изучены новые реакции гетероциклизации  $\beta,\beta$ -трикарбонильных соединений в ряду производных кумарина:

- предложен новый метод синтеза  $\alpha$ -пиронокумаринов путем взаимодействия

---

\* Выполнение отдельных частей работы консультировал старший научный сотрудник, к.х.н. А.В. Манаев

бордифторидных комплексов алканойл(гидрокси)кумаринов с ангидридами карбоновых кислот;

- взаимодействием новых 4-гидрокси-3-циннамоилкумаринов с фенацилпиридинийбромидами в качестве С-нуклеофилов синтезированы 4-гидрокси-3-пиридилкумарины, предложена схема синтеза с применением микроволнового облучения;

- взаимодействием 4-гидрокси-3-циннамоилкумаринов с арил-(гетарил)-гидразинами и диаминами получены ранее неописанные 4-гидрокси-3-пиразолинил-, 4-гидрокси-3-пиразолил- и 4-гидрокси-3-дiazепинилкумарины;

- последовательными реакциями бромирования и элиминирования 4-гидрокси-3-циннамоилкумарины гладко превращены в арилидендигидрофуру[2,3-с]кумариноны.

Установлено, что новые 4-гидрокси-3-гетарилкумарины под влиянием различных факторов способны к изомеризационным превращениям, сопровождаемым изменениями спектров поглощения и флуоресценции.

Практическая значимость работы состоит в изучении новых реакций гетероциклизации в ряду 3-замещенных 4-гидроксикумаринов. Показано, что 3-алканойл-4-гидроксикумарины и 4-гидрокси-3-циннамоилкумарины являются ценными интермедиатами в синтезе новых производных кумарина, функционализированных по лактонному кольцу. 4-Гидрокси-3-пиразолинил- и 4-гидрокси-3-дiazепинилкумарины значительно меняют флуоресценцию при облучении и могут оказаться полезными в создании средств записи информации. Некоторые 4-гидрокси-3-циннамоилкумарины обнаруживают рост флуоресценции в присутствии белка BSA. Формированием карт Кохонена с использованием программы ИПК-1 (SmartMining) определены области потенциальной фармакологической активности новых производных кумарина.

Публикации и апробация. По теме диссертации опубликовано 3 статьи и 4 тезиса докладов. Результаты диссертационной работы доложены на XIX Международной конференции молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2005», Москва 2005; на Международном симпозиуме по органической химии «ASOC-2006», Судак, Крым 2006; на XXI Международной конференции молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2007», Москва 2007.

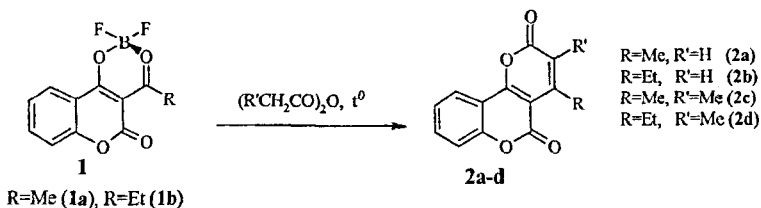
Структура и объем работы Диссертационная работа состоит из 133 с. машинописного текста и включает введение, четыре главы, выводы, список литературы, 11 таблиц и 20 рисунков. Список цитируемой литературы состоит из 146 ссылок.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Реакции гетероциклизации 3-алканонил-4-гидроксикумаринов

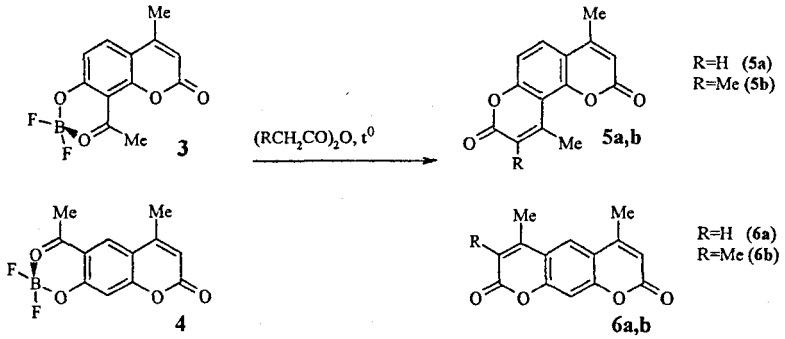
#### 1.1. $\alpha$ -Пиронокумарины. Новая схема синтеза

В ходе изучения реакций бордифторидных комплексов 3-алканонил-4-гидроксикумаринов (соединения **1a** и **1b**) с ангидридами карбоновых кислот разработан новый метод синтеза  $\alpha$ -пиронокумаринов. Установлено, что взаимодействие комплексов **1a** и **1b** с ангидридами уксусной и пропионовой кислот ведет к аннелированию исключительно  $\alpha$ -пиронового цикла в положении 3-4 кумарина.

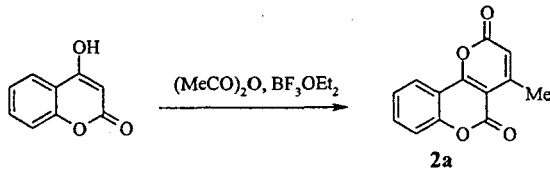


$\alpha$ -Пироновый цикл может быть аннелирован и в бензольном кольце кумарина: при использовании бордифторидных комплексов 8-ацетил-7-гидрокси-4-метилкумарина (комплекс **3**) и 6-ацетил-7-гидрокси-4-метилкумарина (комплекс **4**) по аналогичной методике были получены  $\alpha$ -пиронокумарины **5** и **6** (схема 1). Тот факт, что новый  $\alpha$ -пироновый цикл в найденных нами условиях с одинаковым успехом может быть аннелирован как со стороны пиронового кольца кумарина (соединения **2a-d**), так и со стороны бензольного кольца (соединения **5a,b** и **6a,b**) указывает на универсальность обсуждаемой схемы аннелирования  $\alpha$ -пиронового цикла.

## Схема 1

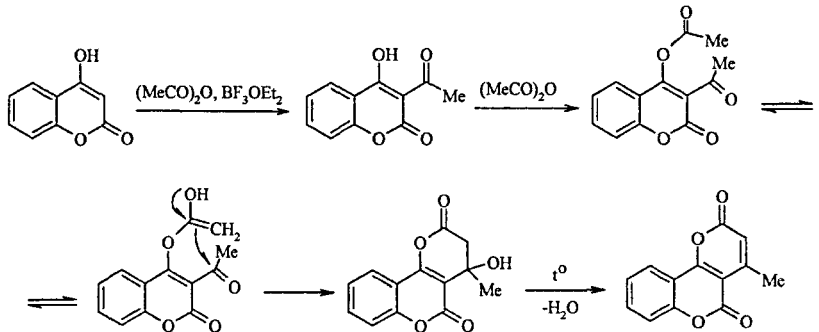


Более того, пиринокумарин **2a** с высоким выходом получен и непосредственно из 4-гидроксикумарина при обработке уксусным ангидридом в присутствии избытка эфира трехфтористого бора.



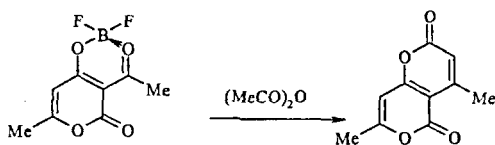
Учитывая необычность этого превращения, мы предлагаем следующую схему образования  $\alpha$ -пиринового цикла в обнаруженной новой реакции (схема 2):

## Схема 2



Ключевой стадией в этой схеме является енолизация сложноэфирной ацетильной группы. Легко видеть, что если бы енолизации подвергалась ацетильная группа в положении 3, следовало ожидать аннелирования  $\gamma$ -пиронового цикла, что не наблюдается на практике.

Об универсальности нового метода аннелирования  $\alpha$ -пиронового цикла говорит и реакция уксусного ангидрида с бордифторидным комплексом дегидрацетовой кислоты, в которой с выходом 72% нами получен пирано[3,2-с]пиран-2,5-дион.



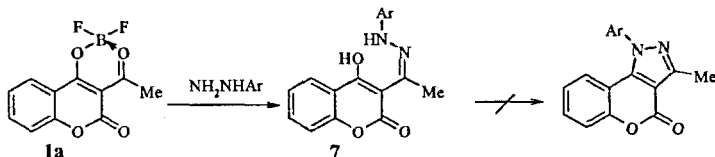
Высокая региоселективность обнаруженной нами реакции аннелирования  $\alpha$ -пиронового цикла выгодно отличает её от известных схем построения пиронового цикла в реакциях Костанецкого-Робинсона, Аллана-Робинсона и Барджеллини.

## 1.2. Гидразоны 3-ацетил-4-гидроксикумарина.

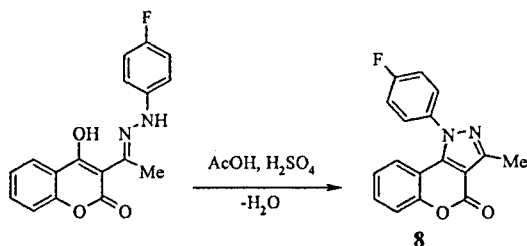
### Изомеризационные превращения и реакция гетероциклизации

Полагая, что реакция гетероциклизации, аналогичная синтезу  $\alpha$ -пиронкумаринов, окажется возможной при взаимодействии бордифторидных комплексов 3-алканойл-4-гидроксикумаринов с N-нуклеофилами, мы изучили реакции соединения **1a** с замещенными гидразинами. Однако, реакция не идет по пути образования нового цикла, а останавливается на стадии образования гидразона 3-ацетил-4-гидроксикумарина (схема 3).

Схема 3

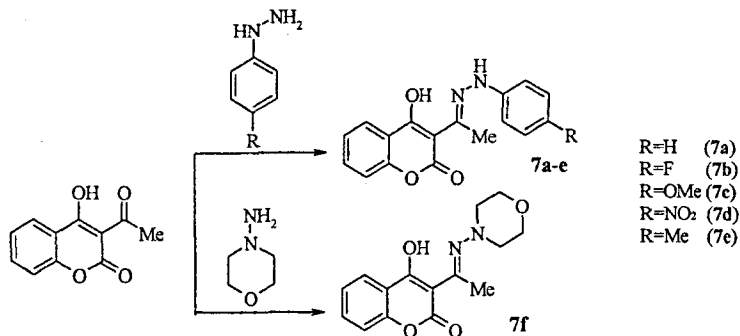


Образующийся гидразон не подвергается последующей циклизации до пиразолокумарина и в присутствии значительного избытка эфирата трехфтористого бора. В то же время такая гетероциклизация гладко протекает в уксусной кислоте в присутствии каталитических количеств  $H_2SO_4$ . По такой реакции нами получен новый пиразолокумарин **8**.



С целью изучения их структурных превращений гидразоны **7a-e** были получены путем взаимодействия 3-ацетил-4-гидроксикумарина с замещенными фенилгидразинами в среде этилового спирта. При взаимодействии 3-ацетил-4-гидроксикумарина с N-аминоморфолином было получено соединение **7f** (схема 4).

Схема 4



В электронных спектрах поглощения соединений **7a-f** обнаружена зависимость положения длинноволновых полос поглощения от состава растворителя. При постепенном переходе от 100%-ного четыреххлористого углерода к 100%-ному диметилформамиду спектральные кривые образуют изобестическую точку, что свиде-



тельствует об изомеризационных превращениях гидразонов 3-ацетил-4-гидроксикумарина.

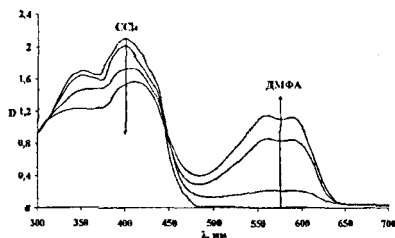
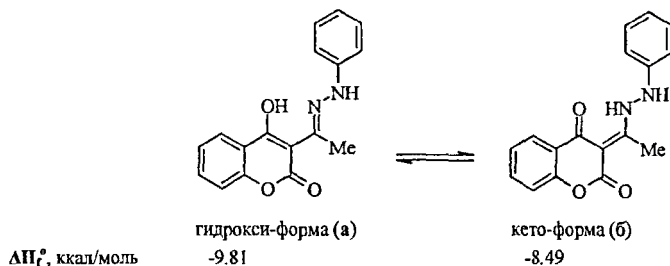


Рис.1. ЭСП соединения 7d в смесях растворителей ДМФА-CCl<sub>4</sub>

Согласно квантово-химическим расчетам (AM1), наиболее вероятным объяснением обнаруженных спектральных изменений является способность гидразонов 7a-f существовать в показанных ниже таутомерных формах:



По данным ЯМР <sup>1</sup>H спектров, возможно, вследствие концентрационного эффекта гидразоны существуют лишь в одной гидрокси-форме (а): как в полярном, так и в неполярном растворителях в области слабого поля (15 м.д.) присутствует сигнал ОН-группы. Сигнал протонов NH-группы (NH-Ph) в этих спектрах присутствует в виде синглета с интенсивностью в один протон. При этом в спектрах, записанных в различных растворителях, наблюдается смещение сигналов протонов NH (NH-Ph) группы: спектрах ЯМР <sup>1</sup>H, записанных в ДМСО-d<sub>6</sub>, этот сигнал наблюдается в области 9-10 м.д., а в CDCl<sub>3</sub> - в области 6 м.д.

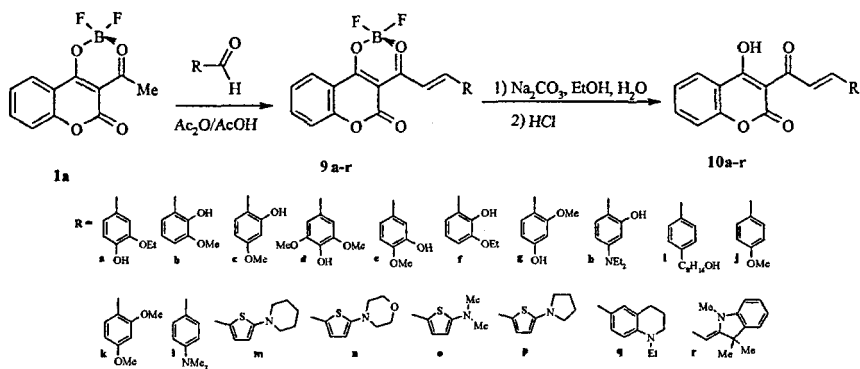
## 2. Реакции гетероциклизации 4-гидрокси-3-циннамоилкумаринов

### 2.1. 4-Гидрокси-3-циннамоилкумарины. Синтез, спектральные свойства и таутомерия

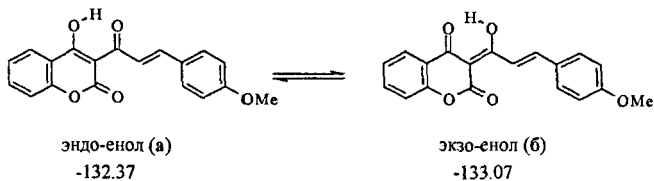
Ряд новых реакций гетероциклизации в кумариновом ряду мы изучили, применив 4-гидрокси-3-циннамоилкумарины в качестве ключевых исходных  $\beta,\beta$ -трикарбонильных соединений.

Новые 4-гидрокси-3-циннамоилкумарины были получены путем взаимодействия бордифторидного комплекса 3-ацетил-4-гидроксикумарина с альдегидами, в том числе с гетероциклическими, с последующим гидролизом в водно-спиртовой среде (схема 5).

Схема 5



Полученные 4-гидрокси-3-циннамоилкумарины и их бордифторидные комплексы охарактеризованы как спектральными данными, так и данными анализа элементного состава. По данным электронных спектров поглощения, соединения **10a-g** обнаруживают способность к изомеризационным превращениям. Согласно расчетам AM1, речь идет о взаимопревращении их двух таутомерных форм.



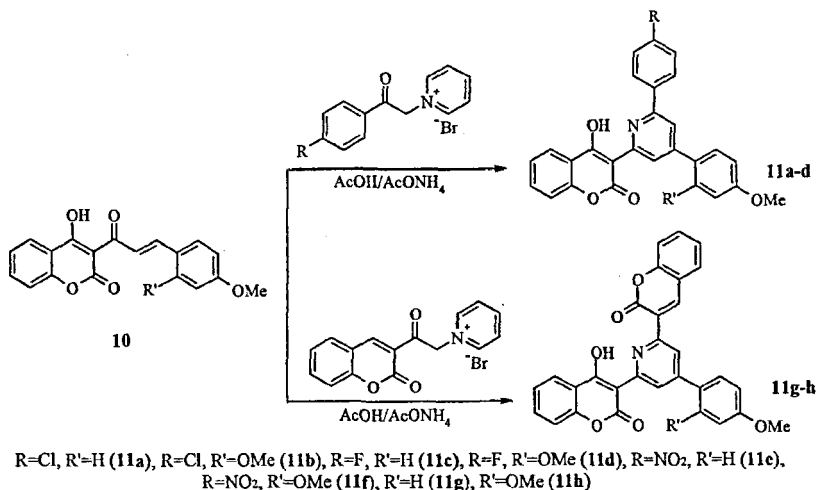
В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  4-гидрокси-3-циннамоилкумаринов в слабом поле присутствуют сигналы гидроксигруппы: в  $\text{DMSO-d}_6$  - в области 14 м.д., а в  $\text{CDCl}_3$  - в области 19 м.д. Возможно, наблюдаемые сигналы протонов  $\text{OH}$ -группы отвечают двум различным енольным формам - «экзо-енола» и «эндо-енола» соответственно.

## 2.2. Реакции 4-гидрокси-3-циннамоилкумаринов с C-нуклеофилами.

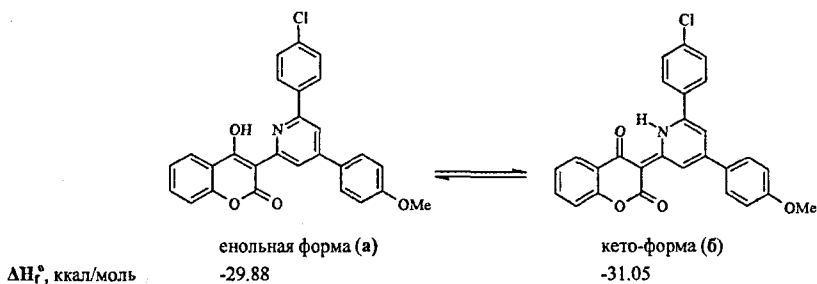
### 4-Гидрокси-3-пиридилкумарины

4-Гидрокси-3-циннамоилкумарины оказались полезными интермедиями в синтезах 4-гидрокси-3-гетарилкумаринов. Мы систематически изучили их реакции с различными C- и N-нуклеофилами. Среди C-нуклеофилов были применены ацетил-ацетон, ацетоуксусный эфир, метилцианоацетат, нитроэтан в присутствии различных оснований (поташ, фторид калия). Наиболее успешной среди реакций с C-нуклеофилами оказалась реакция 4-гидрокси-3-циннамоилкумаринов с фенацилпиридинийбромидами. Ее продуктами явились 4-гидрокси-3-пиридилкумарины **11**. Реакция протекает в присутствии ацетата аммония по схеме 6. Проведение процесса при микроволновом облучении (температура  $120^\circ\text{C}$  и продолжительность реакции 3 часа) позволило получить пиридилкумарины **11** высокой чистоты и с хорошими выходами (42-53%).

Схема 6



Положение полос длинноволнового поглощения в электронных спектрах пиридилкумаринов **11** практически не зависит от полярности растворителя, что говорит об отсутствии их таутомерных превращений в изученных условиях. Нам не удалось сделать вывод, в какой таутомерной форме находятся новые 4-гидрокси-3-пиридилкумарины, поскольку в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , записанных в  $\text{DMSO-d}_6$ , в области слабого поля сигналы как OH-, так и NH-групп отсутствуют. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  пиридилкумаринов **11** в  $\text{CDCl}_3$  сигнал протона с высокой интегральной интенсивностью ( $\sim 0.8$ ) наблюдается при 19 м.д., вероятнее всего, относится к OH-группе.



Расчеты AM1 предсказывают практически одинаковые значения энтальпий образования двум наиболее вероятным таутомерным формам 4-гидрокси-3-пиридилкумаринов.

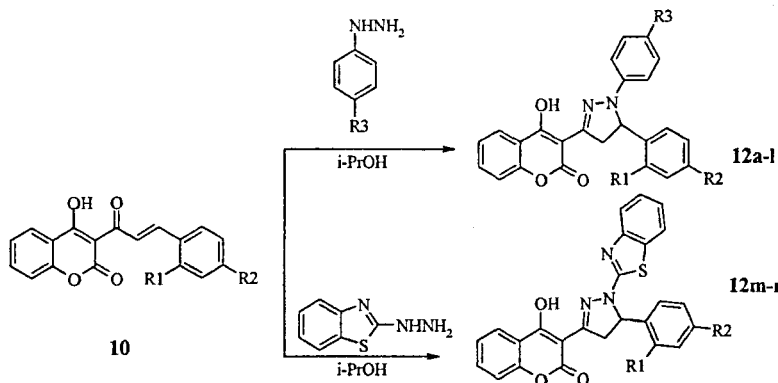
## 2.3. Реакции 4-гидрокси-3-циннамоилкумаринов с N-нуклеофилами

### 2.3.1. 4-Гидрокси-3-пиразолинилкумарины: синтез и сольватохромные превращения

Мы изучили способность 4-гидрокси-3-циннамоилкумаринов реагировать и с различными N-нуклеофилами: первичные и вторичные алкиламины, о-фенилендиамин, тиосемикарбазид, гидроксилламин, диамины, фенилгидразины. Новые реакции гетероциклизации 4-гидрокси-3-циннамоилкумаринов обнаружены с применением арил-(гетарил)гидразинов и диаминов.

При взаимодействии 4-гидрокси-3-циннамоилкумаринов с замещенными фенилгидразинами получены 4-гидрокси-3-пиразолинилкумарины (схема 7).

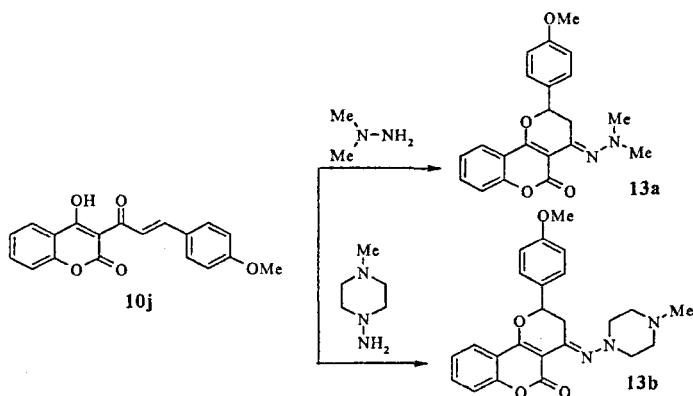
Схема 7



$R_1=R_3=H$ ,  $R_2=OMe$  (**12a**);  $R_1=H$ ,  $R_2=OMe$ ,  $R_3=F$  (**12b**);  $R_1=H$ ,  $R_2=OMe$ ,  $R_3=Me$  (**12c**);  $R_1=H$ ,  $R_2=R_3=OMe$  (**12d**);  $R_1=H$ ,  $R_2=OMe$ ,  $R_3=NO_2$  (**12e**);  $R_1=R_2=OMe$ ,  $R_3=H$  (**12f**);  $R_1=R_2=OMe$ ,  $R_3=F$  (**12g**);  $R_1=R_2=OMe$ ,  $R_3=Me$  (**12h**);  $R_1=R_2=OMe$ ,  $R_3=NO_2$  (**12i**);  $R_1=R_3=H$ ,  $R_2=NMe_2$  (**12j**);  $R_1=H$ ,  $R_2=NMe_2$ ,  $R_3=F$  (**12k**);  $R_1=H$ ,  $R_2=NMe_2$ ,  $R_3=OMe$  (**12l**);  $R_1=H$ ,  $R_2=OMe$  (**12m**);  $R_1=R_2=OMe$  (**12n**).

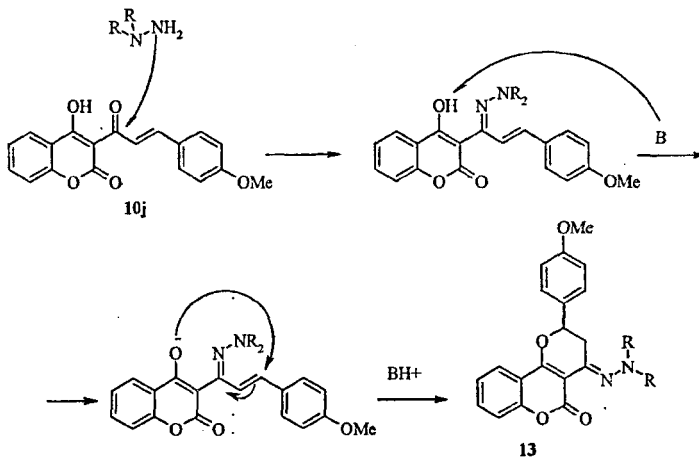
С целью установления последовательности взаимодействия циннамоилкумаринов **10** с гидразинами – присоединение замещенного гидразина на первой стадии по карбонильной группе или по двойной СС-связи, т.е. по Михаэлю - мы провели реакцию соединения **10j** с несимметричными дизамещенными гидразинами. Однако, при взаимодействии **10j** с избытком  $N,N$ -диметилгидразина вместо ожидаемых аддуктов было получено производное 3,4- $\gamma$ -пиронокумарина **13a**. Аналогично, при взаимодействии кумаринового аналога халкона **10j** с  $N$ -аминопиперазином было получено соединение **13b** (схема 8).

Схема 8



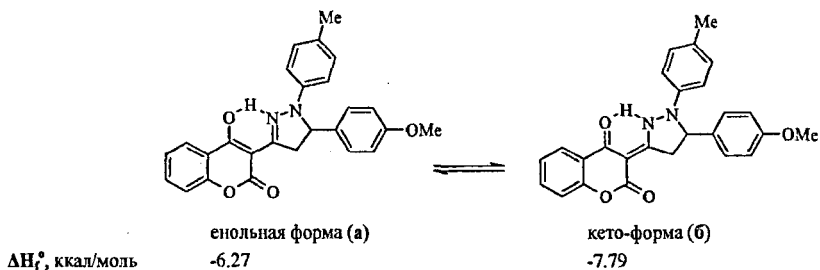
Обнаруженное превращение можно условно представить как внутримолекулярное присоединение по Михаэлю в предварительно образовавшемся гидразоне (схема 9).

Схема 9



Весьма вероятно, что и синтез пиразолинилкумаринов по схеме 7 в изученных нами условиях начинается с атаки 4-гидрокси-3-циннамоилкумарина по карбонильной группе, т.е. с образования гидразона.

Как и другие 3-замещенные 4-гидроксикумарины, пиразолинилкумарины 12 могут существовать в нескольких таутомерных формах; две наиболее вероятные формы показаны ниже.



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  пиразолинилкумарина 12b, записанном в неполярном растворителе ( $\text{CDCl}_3$ ), в слабом поле присутствует только один сигнал (14 м.д.), принад-

лежащий гидроксильной группе и свидетельствующий о нахождении соединения в енольной форме а. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$ , записанном в полярном растворителе ( $\text{DMFSO-d}_6$ ), кроме сигнала ОН-группы (13.7 м.д.), появляется дополнительный сигнал при 10.3 м.д., соответствующий сигналу NH группы. Путем сравнения интегральных интенсивностей указанных сигналов, можно сделать вывод о том, что в диметилсульфоксиде соединение **12b** на 45 % находится в кето-форме б и на 55% - в енольной форме а.

В согласии со спектрами ЯМР мы обнаружили, что при постепенном переходе от 100%-ного четыреххлористого углерода к 100%-ному диметилформамиду кривые в электронных спектрах поглощения образуют изобестическую точку. Исключением стали только пиразолинилкумарины **12e** и **12i**, содержащие в фенильном кольце нитрогруппу. В электронных спектрах этих соединений наблюдалось лишь монотонное смещение максимумов длинноволнового поглощения, что исключает их таутомерные превращения и объясняется, вероятнее всего, влиянием изменений полярных свойств растворителя на таутомерную форму а.

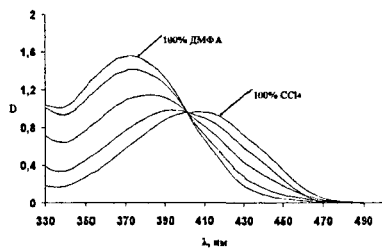


Рис.2. ЭСП соединения **12m** в смесях ДМФА- $\text{CCl}_4$

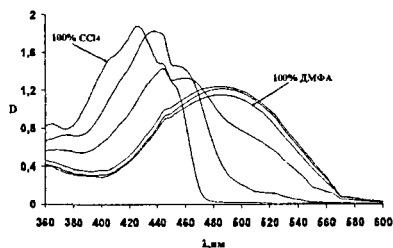
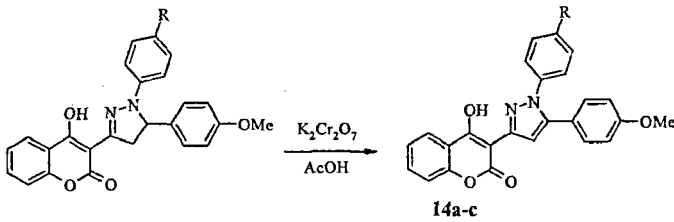


Рис.3. ЭСП соединения **12e** в смесях ДМФА- $\text{CCl}_4$

Изменения в электронных спектрах поглощения пиразолинилкумаринов, показанные на рис. 2, соответствуют отнесению сигналов в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах. Длинноволновая полоса, наблюдаемая в  $\text{CCl}_4$  при 410-430 нм, отвечает поглощению енольной формы, а более коротковолновое поглощение, наблюдаемое в ДМФА при 340-370 нм отвечает поглощению кето-формы, что согласуется и с результатами квантово-химических расчетов методом ZINDO/S: батохромный сдвиг полосы поглощения енольной формы по данным расчетов составляет 60-70 нм.

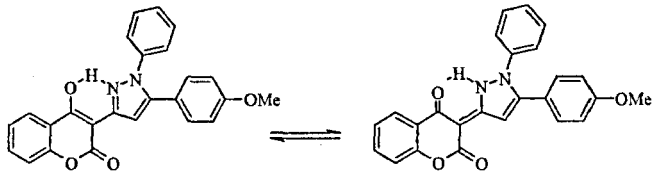
### 2.3.2. 4-Гидрокси-3-пиразолилкумарины

Окислением пиразолилкумаринов **12** бихроматом калия в уксусной кислоте получены 4-гидрокси-3-пиразолилкумарины **14**:



R=H (**14a**), R=F (**14b**), R=Me (**14c**)

В отличие от спектров ЯМР  $^1\text{H}$  пиразолилкумаринов **12**, спектры соединений **14a-c** в полярном и неполярном растворителях являются одинаковыми: наблюдается только один сигнал, находящийся в интервале химсдвигов 13.80-14.07 м.д. и отвечающий, по-видимому, протону ОН-группы. Рассчитанные методом АМ1 значения энтальпий образования  $\Delta H_f^\circ$  двух таутомерных форм указывают, что наиболее устойчивой формой соединений **14** является енольная форма **а**.



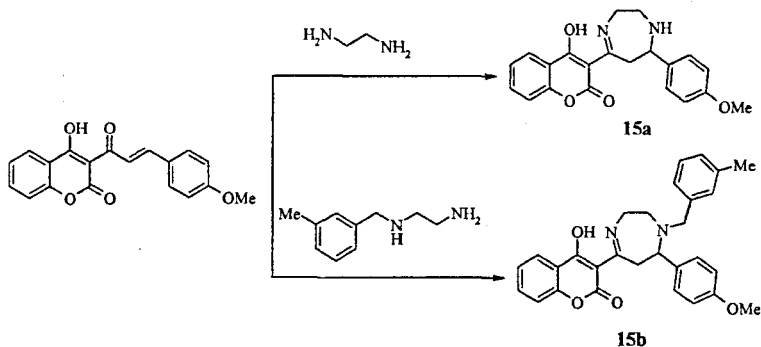
	енольная форма (а)	кето-форма (б)
$\Delta H_f^\circ$ , ккал/моль	23.48	27.39

### 2.3.3. 4-Гидрокси-3-дiazепинилкумарины: синтез, спектральные свойства и таутомерия

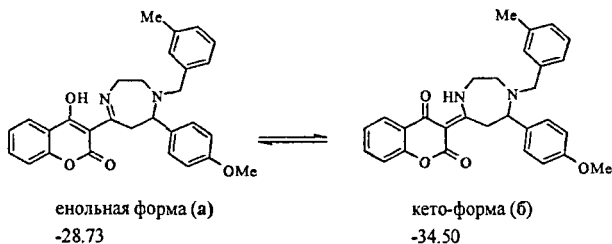
Взаимодействие 4-гидрокси-3-циннамоилкумаринов с диаминами ведет к получению 4-гидрокси-3-дiazепинилкумаринов (схема 10).



Схема 10



Соединения 15 также обнаруживают способность к таутомерным превращениям.



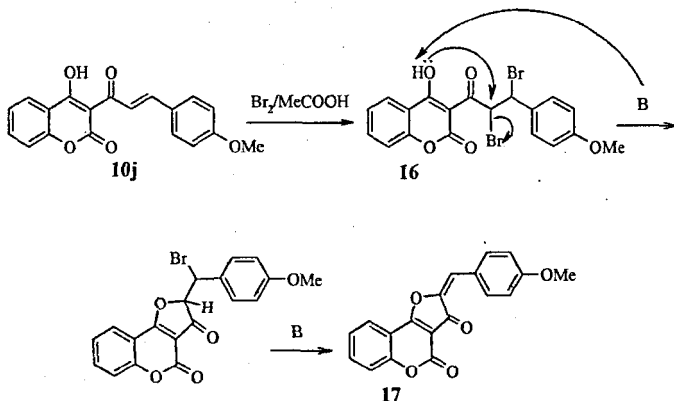
Таутомерные переходы подтверждаются спектрами ЯМР  $^1\text{H}$ , записанными в ДМСО и  $\text{CDCl}_3$ : в спектре, записанном в  $\text{CDCl}_3$ , кроме сигнала ОН-группы (14.05 м.д.) присутствует сигнал при 12 м.д., соответствующий сигналу NH-группы кето-формы. Сравнивая интегральные интенсивности сигналов в спектре в  $\text{CDCl}_3$  можно сделать вывод, что в данном растворителе около 85% 4-гидрокси-3-дизаzepинилкумарина **15a** находится в енольной форме а, а 15% в кето-форме б. О наличии таутомерных превращений свидетельствуют и электронные спектры поглощения, в которых при смене растворителя от 100% ДМФА к 100%  $\text{CCl}_4$ , наблюдается изобестическая точка.

### 2.3.4. Синтез производных дигидрофуоро[2,3-с]кумарин-3-она

Еще один пример реакции гетероциклизации 4-гидрокси-3-циннамоилкумаринов мы установили при обработке дибромпроизводного 4-

гидрокси-3-циннамоилкумарина **16** органическими основаниями (аммиаком, *o*-фенилендиамином, пиридином) (схема 11), продуктом которой с выходом 67 % выделен 2-арилиден-дигидрофуоро[2,3-с]кумарин-3-он **17**.

Схема 11



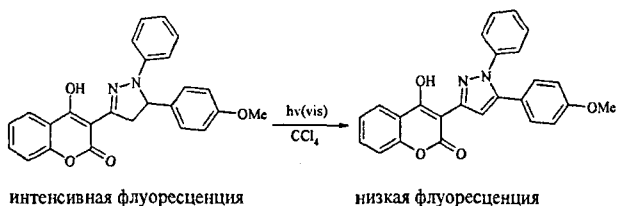
Ионизация гидроксигруппы в положении 4 делает возможным нуклеофильное замещение атома брома в  $\alpha$ -положении к карбонильной группе с образованием дигидрофуранонового цикла. Последующее элиминирование молекулы бромистого водорода дает конечный продукт гетероциклизации по положению 3-4 кумаринового фрагмента.

### 3. Потенциальные области практического применения новых 3-гетарил-4-гидроксикумаринов

#### 3.1. Сенсорные флуоресцентные системы

##### 1. Тушение флуоресценции при фотоароматизации пиразолилкумаринов

На кафедре органической химии РХТУ (аспирантская работа И.Иванова) было установлено, что пиразолилкумарины **12a-n**, синтезированные в ходе нашего исследования, способны в растворе  $\text{CCl}_4$ , под действием видимого свет количественно переходить в пиразолилкумарины:



Этот факт интересен как для препаративных целей, так и тем, что в процессе фотоароматизации наблюдается резкое снижение интенсивности флуоресценции; как известно, производные пиразолов по сравнению с производными пиразолинов обладают весьма незначительной флуоресценцией.

## 2. Рост флуоресценции при облучении диазепинилкумаринов видимым светом

Мы установили, что облучение видимым светом диазепинилкумаринов, растворенных в ацетонитриле, сопровождается отчетливым изменением электронного спектра поглощения, причем эти изменения обратимы лишь частично.

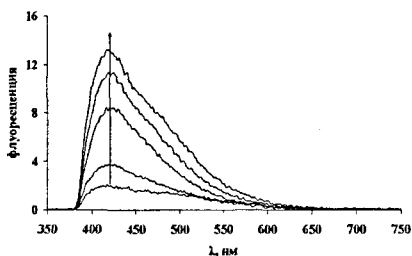


Рис.4. Изменения спектра флуоресценции раствора соединения 15b при его облучении видимым светом

Важно отметить, что продукты фотодеградации соединения 15b обладают значительной флуоресценцией. Рост интенсивности флуоресценции раствора по мере облучения показан на рис. 4. Этот результат, безусловно, заслуживает внимания и может представить интерес в создании систем, пригодных для архивной записи информации.

При облучении как видимым, так и УФ светом представителей других групп синтезированных соединений (кумариновые аналоги халконов, пиразолилкумарины, пиридилкумарины), изменения в спектрах оказались несущественными.

## 3. Флуоресцентные сенсоры для определения белков и нуклеиновых кислот

В сотрудничестве с Институтом молекулярной биологии и генетики НАН Украины (С.Н. Ярмлюк и В.Б. Ковальска) синтезированные соединения были изучены в качестве флуоресцентных красителей для определения природных и искусственных

белков и нуклеиновых кислот. Для этой цели были записаны спектры флуоресценции красителей как в свободном виде, так и в виде их комплексов с ДНК, РНК и с белком BSA (бычий сывороточный альбумин) и BSA/SDS (додецилсульфат натрия). Установлено, что взаимодействие изученных красителей с белком BSA и BSA/SDS сопровождается изменениями в спектрах флуоресценции. Для ряда соединений флуоресценция увеличивается в десятки раз (рис.5). Кроме того, в спектрах некоторых красителей в присутствии BSA появляются новые полосы. Ввиду этого перспективным является дальнейшее их изучение в качестве флуоресцентных сенсоров природных и синтетических белков.

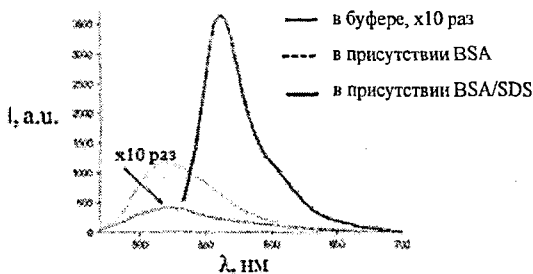


Рис. 5. Увеличение флуоресценции красителя 10г в присутствии BSA и BSA/SDS

### 3.2. Оценка биологической активности

В сотрудничестве с Исследовательским институтом химического разнообразия (ИИХР, Химки) были построены карты Кохонсна с использованием программы ИПК-1 (SmartMining) и определены наиболее вероятные типы биологической активности полученных соединений.

В результате расчетов было определено, что синтезированные соединения потенциально являются ингибиторами активности целого ряда биологических мишеней: редуктазы, HIV-интегразы, хемокиновых рецепторов, альдозредуктазы, ацетилхолинэстеразы, вазопрессина и т.д. Показано, что структуры 4-гидрокси-3-гетарилкумаринов в енольной и кето-формах могут обладать принципиально различной мишень-специфической активностью, что еще раз подчеркивает важность изучения таутомерных превращений в ряду производных 4-гидроксикумарина.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что  $\beta,\beta$ -трикарбонильные производные кумарина и их бордифторидные комплексы являются ценными интермедиатами синтеза 3,4-гетарено- и 3-гетарилкумаринов.
2. Разработан новый метод синтеза  $\alpha$ -пиринокумаринов: взаимодействием бордифторидных комплексов ацилгидроксикумаринов с ангидридами кислот аннелирование  $\alpha$ -пиринового цикла возможно как в лактоном, так и в бензольных кольцах.
3. Взаимодействием 4-гидрокси-3-циннамоилкумаринов с фенацилпиридиний-бромидами впервые синтезированы 4-гидрокси-3-пиридилкумарины; предложена усовершенствованная методика синтеза с применением микроволнового облучения.
4. Изучены реакции 4-гидрокси-3-циннамоилкумаринов с N-нуклеофилами: взаимодействием с замещенными фенилгидразинами получены новые пиразолинилкумарины. Окислением 4-гидрокси-3-пиразолинилкумаринов впервые получены 4-гидрокси-3-пиразолилкумарины. Путем взаимодействия 4-гидрокси-3-циннамоилкумаринов с диаминами впервые получены 4-гидрокси-3-диазепинилкумарины.
5. Показано, что 4-гидрокси-3-циннамоилкумарины могут быть гладко превращены в арилендигидрофуоро[2,3-с]кумариноны.
6. Показано, что новые замещенные 4-гидроксикумарины отличаются интенсивным поглощением в электронных спектрах, флуоресценцией, подвержены изомеризационным превращениям под действием органических растворителей.
7. Установлено, что некоторые 3-гетарил-4-гидроксикумарины значительно изменяют флуоресценцию при облучении и в присутствии белка BSA, что представляет интерес для создания новых оптических сенсоров и систем записи и хранения информации.
8. Формированием карт Кохонена с использованием программы ИПК-1 (Smart-Mining) определены возможные области биологической активности новых производных кумарина; показано, что их различные таутомерные формы могут обладать различной биологической активностью.

## СПИСОК НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

1. Травень В.Ф., Воеводина И.В., Манаев А.В., Подхалюзина Н.Я. Новый способ аннелирования  $\alpha$ -пиронового цикла // *Химия гетероцикл. соедин.* – 2007. - №4. – С. 513-517.
2. Traven V.F., Ivanov I.V., Pavlov A.S., Manaev A.V., Voevodina I.V., Barachevskii V.A. Quantitative photooxidation of 4-hydroxy-3-pyrazolinylcoumarins to pyrazolyl derivatives // *Mendeleev Commun.* – 2007. – v.17. – P.345-346.
3. Травень В.Ф., Манаев А.В., Воеводина И.В., Охрименко И.Н. Синтез и строение новых 3-(пиразолинил)кумаринов и 3-(пиразолинил)-2-хилолонов // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2008. – №7. – С. 1479-1486.
4. Воеводина И.В., Манаев А.В., Подхалюзина Н.Я., Травень В.Ф. Реакции конденсации борных комплексов ацилгидроксикумаринов с ангидридами кислот // *Успехи в химии и химической технологии: Тез. докл. XIX Междуна. конф. молодых ученых по химии и химической технологии.* – Москва, 2005. – т.19, №3. - С.116-118.
5. Воеводина И.В., Манаев А.В., Подхалюзина Н.Я., Травень В.Ф. Реакции конденсации борных комплексов ацилгидроксикумаринов с ангидридами кислот // *Advanced science in organic chemistry: Тез. докл. междуна. симпозиума ASOC 06.* – Судак, Крым, 2006. – С. 30.
6. Воеводина И.В., Манаев А.В., Травень В.Ф. Таутомерные превращения в ряду производных 3-ацил-4-гидроксикумаринов // *Успехи в химии и химической технологии: Тез. докл. XXI Междуна. конф. молодых ученых по химии и химической технологии.* – Москва, 2007. – т.21, №4. - С.30-33.
7. Травень В.Ф., Иванов И.В., Воеводина И.В., Манаев А.В. Новый метод фотоароматизации арил(гетарил)-пиразолинов // *Успехи в химии и химической технологии: Тез. докл. XXI Междуна. конф. молодых ученых по химии и химической технологии.* – Москва, 2007. – т.21, №6. - С.87-90.

Подписано в печать: 28.01.2009

Заказ № 1504 Тираж - 100 экз.

Печать трафаретная.

Типография «11-й ФОРМАТ»

ИНН 7726330900

115230, Москва, Варшавское ш., 36

(499) 788-78-56

[www.autoreferat.ru](http://www.autoreferat.ru)