



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИНСТИТУТ
ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**



На правах рукописи

Семенова Ирина Сергеевна

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АЦИЛ- И КАРБАМОИЛХРОМОНОВ
И ИХ АНАЛОГОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

1 5 НОЯ 2012

Москва – 2012

Работа выполнена в лаборатории гетероциклических соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института
органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Яровенко Владимир Николаевич
(ИОХ РАН)

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Травень Валерий Федорович
(РХТУ им. Д.И. Менделеева)

доктор химических наук, профессор
Ракитин Олег Алексеевич
(ИОХ РАН)


Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт
элементоорганических соединений
имени А.Н. Несмеянова Российской
Академии Наук

Защита диссертации состоится «27» ноября 2012 г. в 12³⁰ часов на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 в Институте органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан « 26» октября 2012 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 002.222.01
доктор химических наук

 Л.А. Родиновская

Актуальность темы. Значительный синтетический потенциал хромонов и возможность создания на их основе разнообразных продуктов с полезными свойствами обуславливает неизменный интерес к этому классу соединений. Их структура, например, входит в состав различных природных веществ, хромоны широко применяются в синтезе лекарственных препаратов. Недавно проведенные исследования показали, что амидосодержащие хромоны перспективны в качестве антиоксидантов, селективных антагонистов рецепторов меланин-концентрирующего гормона-1 (МСН-1), лигандов аденозиновых рецепторов и ингибиторов моноаминоксидазы, применяемых при лечении депрессивных расстройств, которые, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2020 году выйдут на первое место среди всех заболеваний, обогнав нынешних лидеров – инфекционные и сердечно-сосудистые заболевания.

Менее изученной, но быстро развивающейся областью исследований является также использование хромонов в создании фотоактивных соединений. Ранее в Лаборатории гетероциклических соединений ИОХ РАН было показано, что 3-ацил-2-гетарил-хромоны перспективны в качестве компонентов регистрирующих сред для многослойных оптических дисков архивного типа со сверхвысокой информационной емкостью.

Все вышеописанное инициирует дальнейшее развитие химии хромонов, причем наиболее перспективными направлениями нам представлялись разработка новых подходов к синтезу хромонов с заместителями, содержащими карбонильные группы – амидные или ацильные фрагменты и изучение их реакционной способности.

Цель работы. Целью диссертационного исследования являлась разработка методов синтеза и изучение свойств новых амидопроизводных хромонов и 3-ацил-2-гетарилхромонов, а также их аналогов, которые могут представлять интерес, главным образом, в качестве компонентов регистрирующих сред, но возможно, перспективны и как ингибиторы моноаминоксидазы.

Научная новизна. Разработаны новые способы получения хромон-3-карбоксамидов и исследованы новые подходы к синтезу производных 3-ацил-2-гетарилхромонов и их аналогов.

Синтезированы 3-ацил-2-гетарилхромоны с бромметильными группами с целью последующего использования в синтезе разнообразных бензопиранов, а также создания полимерной системы на основе олигосилазанов, иммобилизованных на полимерной подложке.

В рамках исследования влияния структурных факторов на фотохимические свойства хромонов синтезированы продукты с увеличенной цепью сопряжения в бензопирановом фрагменте, а также хромон, содержащий 3,4-этилендиокситиофен (EDOT) в ацильном фрагменте.

Однозначно доказана структура продукта фотоперегруппировки 3-бензонил-2-фурилхромона, на модельных соединениях показано, что 3-гетарилпроп-2-ен-1-тионовые системы также фотоактивны и могут быть использованы для создания фоточувствительных веществ. Исследована возможность получения 3-ацил-2-гетарилхромонов, содержащих такие пропентионовые фрагменты, в результате чего предложен новый подход к синтезу хромонов, имеющих в положении 3 амидные или тиоамидные группы на основе реакций β -енаминов с изоцианатами и изотиоцианатами.

Продемонстрировано превращение амидов под действием гидразина в полифункциональные пиразолы с последующей трансформацией в производные кумарина.

Разработан новый метод получения 3-цианохромонов с различными заместителями, в том числе и гетероциклическими, в положении 2.

Исследованы спектрально-кинетические характеристики полученных хромонов.

Практическая значимость. Показана целесообразность использования синтезированных новых 3-ацил-2-гетарилхромонов в качестве светочувствительных компонентов и мономеров для регистрирующих сред.

Разработан новый метод получения 3-цианохромонов, имеющих различные заместители в положении 2, в том числе и гетероциклические фрагменты. Получены хромоны с увеличенной цепью сопряжения и соединения, содержащие 3,4-этилендиокситиофеновый фрагмент (EDOT), который широко применяется в синтезе электропроводящих полимеров.

Предложены новые подходы к синтезу производных хромонов с различными заместителями, в том числе карбоксамидными группами, которые представляют значительный интерес для создания новых ингибиторов моноаминоксидазы.

Разработаны способы синтеза пиразолов и кумаринов из 2-хромонкарбоксамидов.

Апробация работы. Материалы диссертации представлены на IV Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2010 г); V Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2012 г) (2 доклада); III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения проф. А.Н.

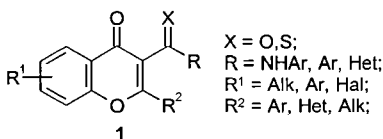
Коста (Москва, 2010 г); 3-ем Международном Симпозиуме имени академика А.Н. Теренина "Molecular photonics" (Санкт-Петербург, 2012 г).

Публикации. Основное содержание работы изложено в 2 научных статьях и 5 тезисах докладов на научных конференциях.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы из 158 наименований. Работа изложена на 138 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Обсужденно результатов диссертационного исследования предшествует литературный обзор, посвященный методам синтеза хромонов, свидетельствующий о целесообразности создания хромонов **1** с заместителями, содержащими карбонильные группы - амидные или ацильные фрагменты.



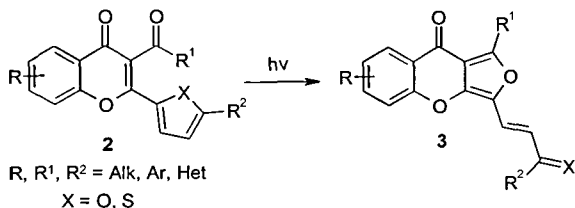
Основным содержанием диссертационного исследования являлось создание хромонов, содержащих ацильные, амидные и тиоамидные фрагменты в положении 3, а также заместители в различных положениях гетероциклической системы с целью получения потенциальных ингибиторов моноаминоксидазы и компонентов регистрирующих сред, предназначенных для использования в трехмерной оптической памяти архивного типа. Работа включала в себя как модификацию функциональных групп хромонов, полученных стандартными способами, так и разработку новых методов получения целевых веществ. В ходе исследования были изучены продукты фотоперегруппировки хромонов и осуществлен синтез мономеров для фотоактивных полимеров.

1. Синтез и модификация 3-ацил-2-гетарилхромонов

Ранее в Лаборатории гетероциклических соединений ИОХ РАН были предложены методы синтеза 3-ацил-2-(2'-гетарил)хромонов **2** (схема 1), которые сами не являются флуорофорами, но под действием УФ облучения (запись оптический

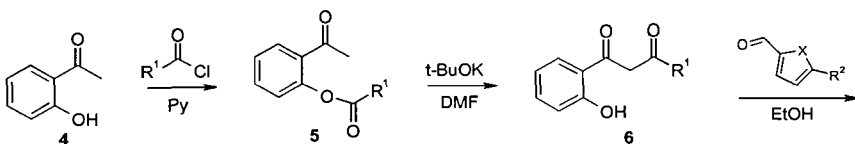
информации) претерпевают необратимое превращение в продукты **3**, обладающие флуоресценцией, фиксация которой обеспечивает неdestructивное считывание оптических данных.

Схема 1.

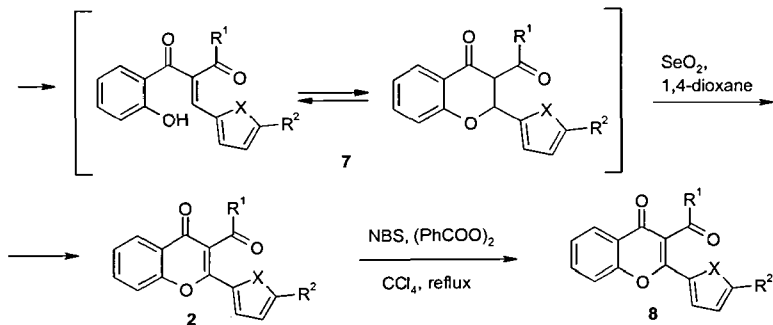


В продолжение этих работ с целью поиска новых светочувствительных соединений нами осуществлен синтез ранее не описанных 3-ацил-2-гетарилхромонов (схема 2), содержащих бромметильные группы в ацильном фрагменте, которые являются удобными объектами для последующей модификации хромонов и создания полимерных систем.

Схема 2.



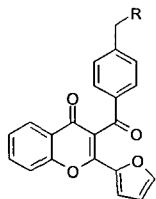
5, 6: a) $R^1=4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; b) $R^1=5\text{-CH}_3\text{-(2-thienyl)}$;



a) $R^1=4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, $X=\text{O}$, $R^2=\text{H}$;
 b) $R^1=4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, $X=\text{S}$, $R^2=\text{H}$;
 c) $R^1=5\text{-CH}_3\text{-(2-thienyl)}$, $X=\text{O}$, $R^2=\text{H}$;
 d) $R^1=5\text{-CH}_3\text{-(2-thienyl)}$, $X=\text{S}$, $R^2=\text{H}$;
 e) $R^1=5\text{-CH}_3\text{-(2-thienyl)}$, $X=\text{S}$, $R^2=\text{CH}_3$;

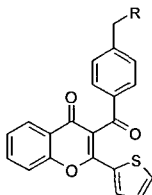
a) $R^1=4\text{-BrCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$, $X=\text{O}$, $R^2=\text{H}$;
 b) $R^1=4\text{-BrCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$, $X=\text{S}$, $R^2=\text{H}$;
 c) $R^1=5\text{-BrCH}_2\text{-(2-thienyl)}$, $X=\text{O}$, $R^2=\text{H}$;
 d) $R^1=5\text{-BrCH}_2\text{-(2-thienyl)}$, $X=\text{S}$, $R^2=\text{H}$;
 e) $R^1=5\text{-BrCH}_2\text{-(2-thienyl)}$, $X=\text{S}$, $R^2=\text{CH}_2\text{Br}$;

Атомы брома в полученных соединениях легко замещаются под действием S-, N-, O-нуклеофилов без затрагивания других функциональных групп с образованием веществ **9a-e**, **10a-d** и **11**:



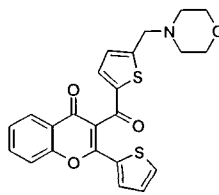
9a-e

- a) R = *t*-BuS;
- b) R = BuS;
- c) R = PhO;
- d) R = N-(3,4,5-trimethoxyphenyl);
- e) R = morpholine-4-yl;



10a-d

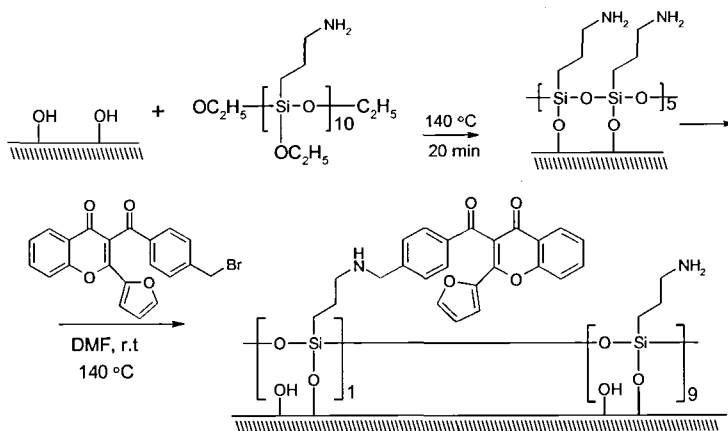
- a) R = *t*-BuS;
- b) R = PhS;
- c) R = N-(3,4,5-trimethoxyphenyl);
- d) R = morpholine-4-yl;



11

Хромон **8a** был наработан и использован в синтезе полимера на основе аминоксодержащих олигосилазанов, иммобилизованных на полимерной подложке* (схема 3 дает представление о полимерной структуре одного из слоев, в котором происходит запись, хранение и считывание информации).

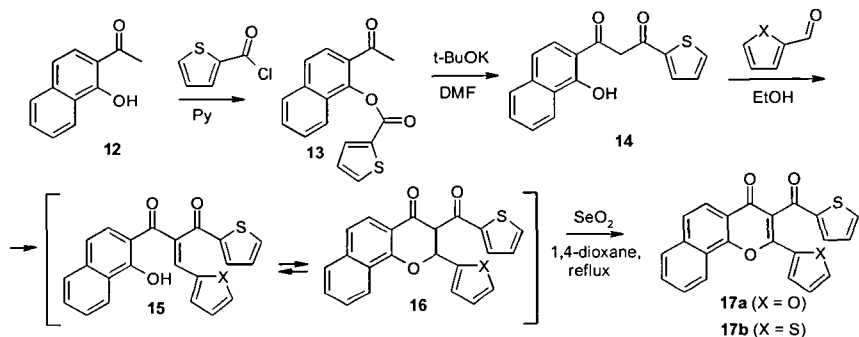
Схема 3.



В рамках исследования влияния структурных факторов в бензопирановом цикле на фотохимические свойства хромонов синтезированы вещества **17a** и **17b** с увеличенной цепью сопряжения (схема 4).

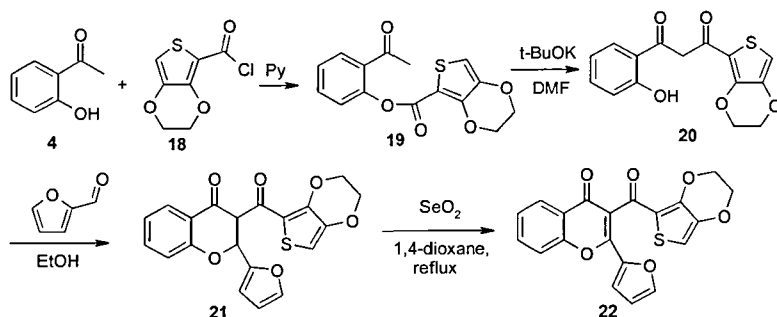
*Автор выражает благодарность заведующему лабораторией гетероцепных полимеров ИНЭОС РАН д.х.н., проф. В. А. Васневу и его сотрудникам за помощь в синтезе полимеров и обсуждении результатов.

Схема 4.



Как известно, 3,4-этилендиокситиофен (EDOT) широко используется в синтезе компонентов для оптоэлектроники, в создании электропроводящих полимеров. С целью расширения возможности дальнейшего применения производных бензопирановой структуры нами было синтезировано и в настоящее время изучается соединение **22**, содержащее фрагмент EDOT (схема 5).

Схема 5.



В диссертации обсуждаются результаты спектрально-кинетического исследования фотохимических превращений синтезированных хромонов и взаимосвязь между свойствами соединений и их строением. На рисунке 1 в качестве примера приведены спектры поглощения исходного хромона **2a** (кривая 1), фотопродукта, полученного из **2a** под действием УФ излучения (кривая 2), а также спектр фотониндуцированной флуоресценции последнего (кривая 3). Остальные

синтезированные соединения характеризуются подобным фотоиндуцированным изменением спектров поглощения и флуоресценции**.

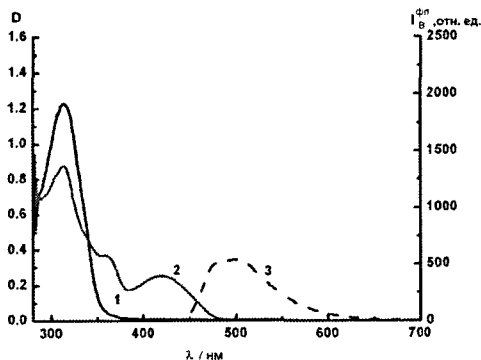


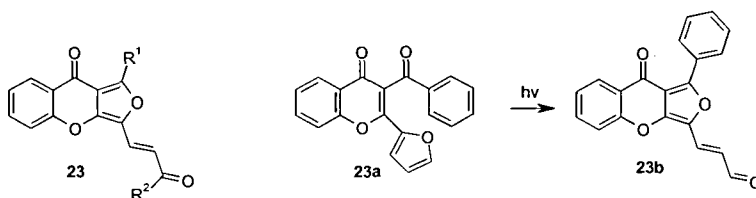
Рис. 1. Спектры поглощения (1, 2) и флуоресценции (3) соединения **2a** в толуоле до (1) и после (2, 3) УФ облучения. Флуоресценция регистрировалась при фотовозбуждении светом с длиной волны 420 нм.

Анализ экспериментальных данных, показывает, что исследованные хромоны в исходном состоянии характеризуются интенсивными коротковолновыми полосами поглощения с максимумами, расположенными в УФ области спектра 310-314 нм. При облучении растворов УФ светом они превращаются в фотопродукты, поглощающие и излучающие в видимой области спектра. Фотохимические свойства хромонов **17a,b**, содержащих нафтопирановый цикл вместо бензопиранового цикла, а в положении 2 фурановый или тиофеновый фрагменты оказались хуже ранее полученных, в которых увеличение цепи сопряжения было достигнуто за счет введения заместителей в положения 2 и 3 хромона. Замещение фенильного фрагмента на тиофеновый (**2a** и **8c**) вызывает bathochromное смещение полос поглощения (на 30 нм) и флуоресценции (на 20 нм) фотопродукта. Такая замена заместителя при карбонильной группе резко усиливает интенсивность полосы флуоресценции, но снижает устойчивость соединения к необратимым фотопревращениям. Введение брома в метильный фрагмент 3-(5-метилтиофен-2-карбонил)-2-тиенилхромона дает бромметильное производное **8d** со значительно большей интенсивностью флуоресценции, что обуславливает его практически приемлемые характеристики.

**Автор выражает благодарность заведующему лабораторией фотохромных систем ЦФ РАН к.ф.-м.н., В.А. Барачевскому и его сотрудникам за проведенное исследование фотохимических свойств хромонов и обсуждение результатов.

2. Синтез хромонов с тиацильным фрагментом в положении 3 хромоновой системы

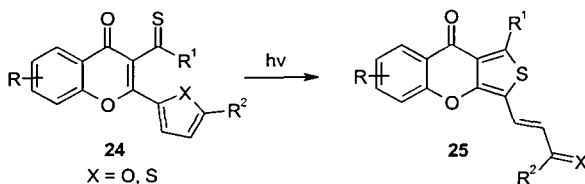
Особое внимание в диссертационной работе уделялось модификации хромонов, которая могла бы привести к улучшению целого ряда фотохимических свойств продуктов фотоперегруппировки в связи с тем, что именно они определяют возможность считывания информации. Важным моментом этого направления явилось установление структуры продукта фотоперегруппировки **23**, что позволило целенаправленно осуществлять его модификацию, видоизменяя, соответственно, строение исходных веществ.



В результате продолжительного УФ-облучения хромона **23a** был выделен и охарактеризован продукт **23b**, ^1H ЯМР- и масс-спектры которого подтвердили ранее предложенную структуру, что позволило более четко определить влияние структурных факторов на фотохимические свойства продуктов фотоперегруппировки.

Существенное внимание в работе было уделено синтезу хромонов **24**, содержащих в положении 3 тиацильный или тиаамидные фрагменты. При фотонизомеризации таких соединений возможно образование тиенохромонов **25** (схема б), ранее полученные встречным синтезом и, которые, как было показано, являются более светостойкими, чем фуранохромоны **23**, образующиеся при фотоперегруппировке 3-ацил-2-гетарилхромонов.

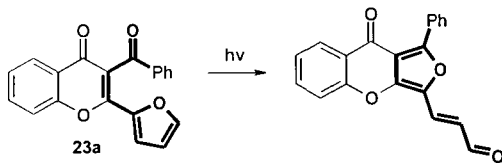
Схема б.



2.1. Синтез модельных соединений на основе тиазола

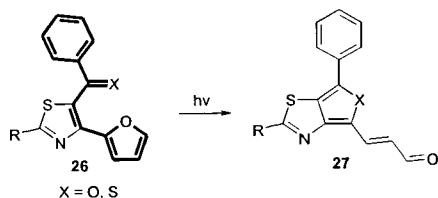
Поскольку синтез бензопиранов **24** оказался непростой задачей, первоначально была оценена возможность протекания такой перегруппировки на более простых объектах, содержащих фрагмент, который, на наш взгляд, непосредственно трансформируется в ходе фотоперегруппировки хромонов – это пропеноновая система, выделенная в структуре **23a** (схема 7).

Схема 7.



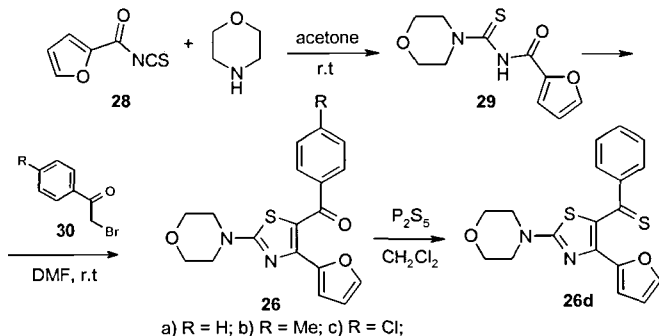
В диссертации подробно описан синтез модельных, более доступных соединений **26** (схема 8) с аналогичными фрагментами, на которых проверили фотоактивность пропеноновой и пропентионовой систем.

Схема 8.



Тиазолы **26** были получены по схеме, включающей взаимодействие морфолина с изотиоцианатом **28** и последующей циклизацией тиоамида **29** в тиазолы **26** реакцией с бромкетонами **30**. Карбонильную группу превращали в тиокарбонильную под действием пентасульфида фосфора (схема 9).

Схема 9.



В обсуждении результатов приводятся данные исследования фотохимических свойств полученных тиазолов **26a-d**, которые свидетельствуют о том, что они действительно являются фотоактивными веществами. Таким образом, была подтверждена возможность и целесообразность синтеза хромонов с тиокарбонильной группой.

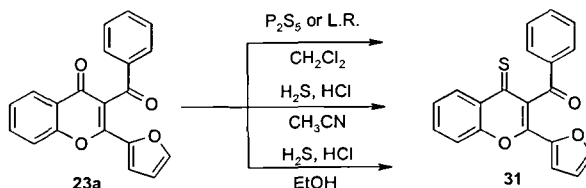
Следует отметить, что хромоны, содержащие тиокарбонильные группы в положении 3 и различные заместители положения 2, до нашего исследования не были неизвестны. Для синтеза тиааналогов хромонов мы использовали несколько подходов, которые, как мы предполагали, позволяют вводить тиокарбонильные группы как в конечную хромоновую систему, так и в предшествующие соединения на разных стадиях синтеза хромонов.

2.2. Синтез тиааналогов хромонов с использованием реакций тионирования

Первоначально наиболее простым способом получения тиааналогов хромонов казалось превращение обеих карбонильных групп в 3-ацил-2-(2'-гетарил)хромонах в тиокарбонильные с последующей региоселективной трансформацией серосодержащей функции пиранонового цикла в карбонильную группу, ввиду их разной реакционной способности.

Тионирование хромонов проводилось различными способами. Использовали пентасульфид фосфора, реагент Лавессона и сероводород в различных растворителях и при различных температурах, в условиях микроволнового облучения (схема 10). Однако во всех случаях в реакцию вступала только карбонильная группа пиранонового цикла хромона **23a** с образованием монотиопроизводного **31**. По-видимому, превращение более реакционноспособной пираноновой кетогруппы в тиокарбонильную группу создает стерические препятствия для дальнейшего тионирования ацильного карбонилла.

Схема 10.

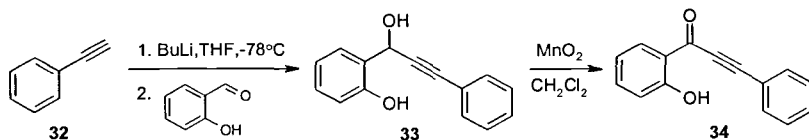


На следующем этапе исследовалась возможность введения тиокарбонильных групп на стадии промежуточных продуктов, используя реакции осернения винильных галогенов.

2.3. Синтез тиоаналогов хромонов на основе галогенвинилзамещенных фенолов

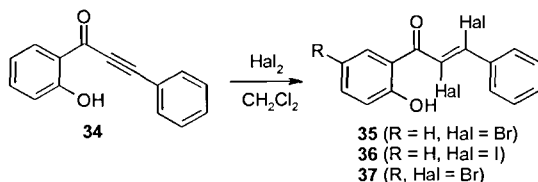
Подход предполагал создание тиокарбонильной группы путем замены винильных атомов галогенов в халконах на меркаптогруппу. Исходный кетоацетилен **34** был синтезирован по схеме 11, включающей окисление диоксидом марганца пропаргилового спирта **33**, полученного взаимодействием фенилацетилена **32** с салициловым альдегидом.

Схема 11.



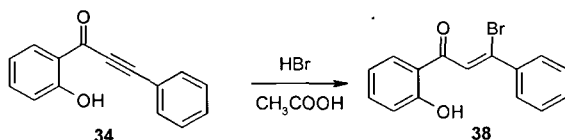
При взаимодействии с галогенами кетоацетилен **34** образует три- и дигалогенпроизводные **35-37** (схема 12).

Схема 12.



Монобромпроизводное **38** было синтезировано реакцией присоединения бромоводорода к кетоацетилену в уксусной кислоте (схема 13).

Схема 13.

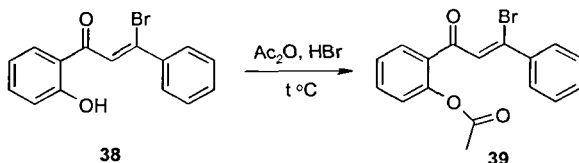


Оказалось, однако, что полученные соединения очень легко циклизуются под действием оснований и кислот с образованием 2-фенилхромонов, что препятствует их

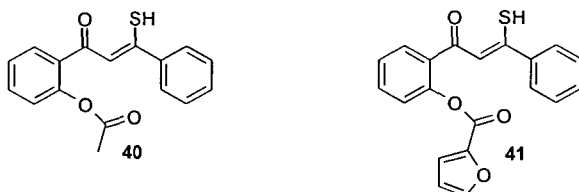
дальнейшей функционализации, в т.ч. на основе нуклеофильного замещения атома брома на меркапто-группу.

Для предотвращения возможной циклизации мы защитили гидроксильную группу в монобромпроизводном **38**, превратив его в ацетат **39** (схема 14). Реакцию проводили в уксусном ангидриде в присутствии бромоводородной кислоты, которая препятствовала отщеплению атома брома и, таким образом, протеканию процесса циклизации в хромон.

Схема 14.

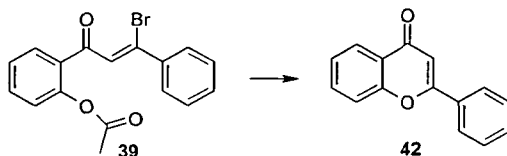


Располагая продуктом **39** в качестве модельного соединения, мы исследовали возможность получения соединения **40** с тиольной группой с тем, чтобы распространить этот подход на соединение **41**, из которого можно было бы получить целевой продукт – структурный аналог вещества **26**.



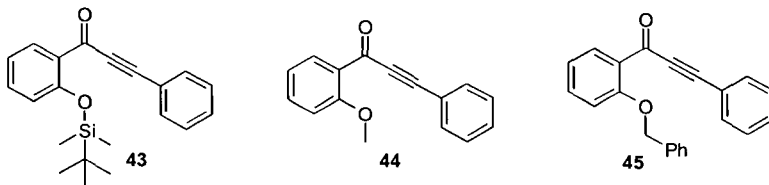
Замещение атома брома в соединении **39** пытались провести сульфидом натрия в ДМФА, гидросульфидом натрия в ДМФА, калиевой солью тиоуксусной кислоты. Во всех случаях, однако, образовывался хромон **42** (схема 15), т.е. в процессе реакции всегда происходило снятие ацетильной группы.

Схема 15.



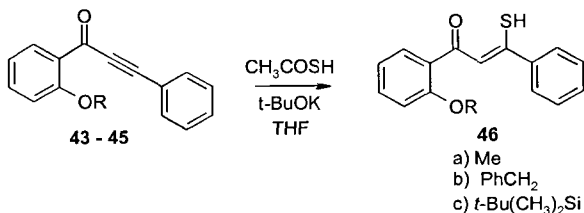
Поскольку попытки модификации полученных галогенпроизводных **35-39** во всех случаях приводили к их циклизации в хромоновый цикл, мы защитили

гидроксильную группу заместителями более устойчивыми в условиях проведения реакции. С этой целью были получены кетоацетилены **43-45** по схеме 11, описанной выше, в которых гидроксигруппа во фрагменте салицилового альдегида защищена метильной, бензильной и *tert*-бутилдиметилсилильной группами.



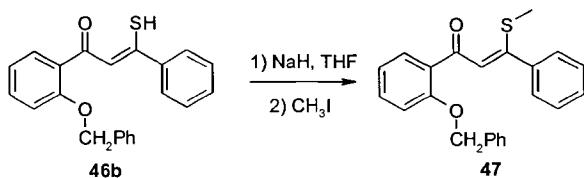
Действительно, мы обнаружили, что при взаимодействии эфиров **43-45** (схема 16) с калиевой солью тиоуксусной кислоты образуются ранее не описанные в литературе монотиодикетоны **46**, содержащие в орто-положении гидроксильную группу или ее эфир.

Схема 16.



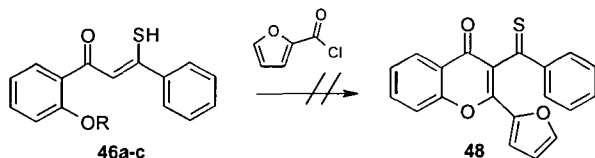
Алкилирование тиола **46b** не представило сложности – на схеме 17 продемонстрировано получение *S*-метильного производного монотиодикетона **47**.

Схема 17.

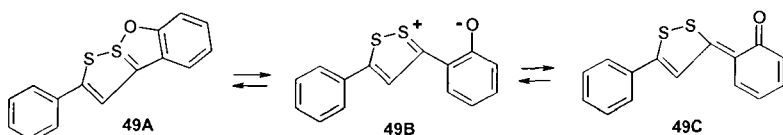


Последние (**46a-c**) были введены в реакцию с хлорангидридом фуранкарбоновой кислоты (схема 18). Однако даже при варьировании условий проведения реакции, включая использование различных растворителей, не удалось выделить целевой хромон **48** из смеси образующихся продуктов.

Схема 18.



В процессе исследования реакционной способности эфиров было обнаружено, что взаимодействие вода в дихлорэтано с соединением **46с** привело к образованию в качестве основного продукта 1,2-дитиафульвена **49**, который может существовать в виде трех таутомеров:



Строение продукта доказано на основании спектральных данных и рентгеноструктурного анализа, из которого следует, что структура 1,2-дитиафульвена является промежуточной между изомерами **49А** и **49В**. Следует отметить, что, как правило, стабилизация положительного заряда на атоме серы в 1,2-дитиафульвенах происходит за счет внешнего анниона, но есть немногочисленные примеры внутренней стабилизации за счет атома азота или кислорода. В диссертации приводится предполагаемая схема образования 1,2-дитиафульвена.

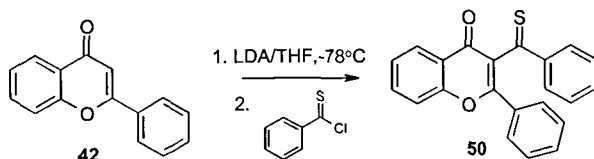
Мы пришли к выводу, что при получении тиопроизводного целесообразно модифицировать уже готовую хромоновую систему, исключая более сложные стадии циклизации в пираноновый цикл. Изучалась, в частности, возможность использования литневых соединений в синтезе тиопроизводных хромонов.

2.4. Синтез тиоаналогов хромонов на основе литнированных производных хромонов

В диссертации исследовано взаимодействие литнированных производных с хлорангидридами тиокислот. Следует отметить, такого типа реакции в литературе не описаны.

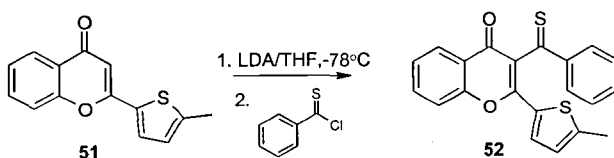
Мы показали, что хромон **42** реагирует с хлорангидридом тиобензойной кислоты (схема 19), образуя соответствующее тиокарбонильное соединение **50**.

Схема 19.



Исследовалась также возможность получения продукта **52** реакцией хлорангидрида тиобензойной кислоты с хромоном **51**, содержащим тиафеновый цикл в положении 2 (схема 20).

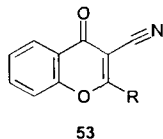
Схема 20.



При этом после проведения реакции тиаццилирования и многократной очистки полученной смеси удалось выделить с небольшим выходом продукт, масс-спектр которого не противоречил структуре хромона **52**.

3. Синтез амидопроизводных хромонов

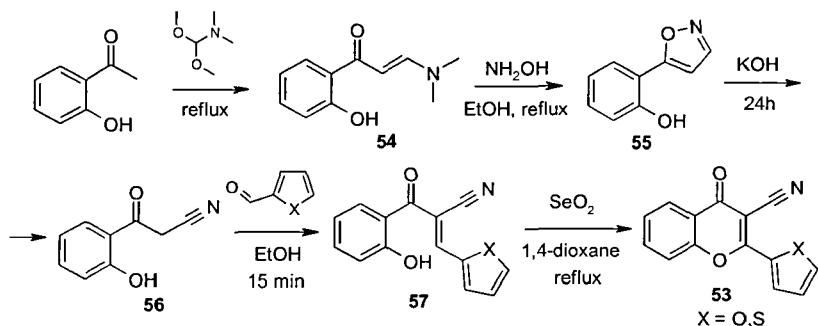
В связи с тем, что хромоны, содержащие в положении 3 амидные и тиамидные группы, могли представить интерес в качестве фотоактивных и, несомненно, биологически активных соединений, нами были разработаны методы их синтеза. На наш взгляд, удобными исходными соединениями для этих целей являются нитрилы **53**.



3-Цианохромоны представляют значительный интерес в качестве биоактивных веществ и исходных соединений в синтезе производных бензопирапов и различных гетероциклов. В литературе известно несколько подходов к синтезу 3-цианохромонов, однако с их помощью получают продукты с ограниченным набором заместителей, а синтез 3-цианохромонов, содержащих в положении 2 гетероциклические фрагменты описан не был. Мы исследовали несколько подходов к синтезу такого рода нитрилов, в

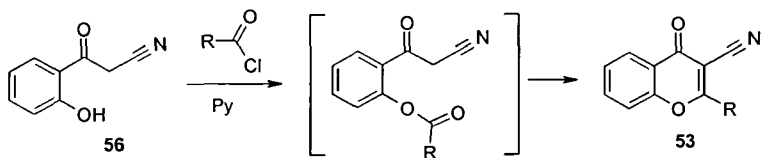
результате чего был предложен новый способ получения этих соединений из кетонитрила **56**, полученного раскрытием изоксазольного производного **55** в щелочных условиях по схеме 21.

Схема 21.

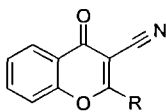


Альдольная конденсация альдегидов с кетонитрилом **56** протекает быстро, в течение 15-20 минут, и отличается от аналогичных реакций альдольной конденсации β-дикетонов, которые требуют 6-12 часов. Этот факт свидетельствует о высокой активности метиленовой группы, поэтому, логично было предположить, что O-ацилированные соединения будут с большей эффективностью реагировать с метиленовой группой кетонитрила **56** именно по атому углерода карбонила. Действительно, ацилирование нитрила **56** хлорангидридами кислот приводит к образованию 3-цианохромонов **53** (схема 22).

Схема 22.



Реакция имеет общий характер, не требует труднодоступных реактивов и хроматографических методов очистки продуктов, позволяет получать с хорошими выходами широкую гамму 2-алкил-, 2-арил- или 2-гетарил-3-цианохромонов (**53 a-1**).

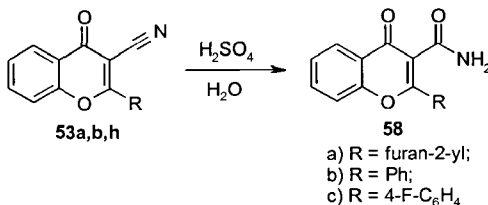


53a-l

- | | |
|---|---|
| a) R = Furan-2-yl; | g) R = 2-F-C ₆ H ₄ ; |
| b) R = Ph; | h) R = 4-F-C ₆ H ₄ ; |
| c) R = Thiophene-2-yl; | i) R = 2-Me-C ₆ H ₄ ; |
| d) R = 5-Methylthiophene-2-yl; | j) R = Me; |
| e) R = 2-Cl-C ₆ H ₄ ; | k) R = Et; |
| f) R = 4-Cl-C ₆ H ₄ ; | l) R = CH ₂ Ph; |

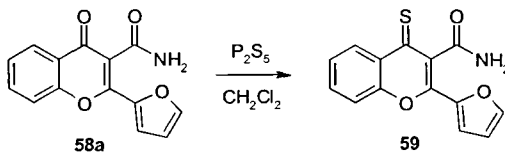
Нами синтезирован ряд соединений **58** с амидной группой в положении 3 хромоновой системы гидролизом нитрилов **53** в серной кислоте (схема 23).

Схема 23.



Тем не менее, при попытках тионирования 3-карбамоил-2-фурилхромона **58a** под действием гидросульфида натрия или серы в присутствии триэтиламина выделялись лишь исходные соединения. Под действием же пентасульфида фосфора или реагента Лавессона на 3-карбамоил-2-фурилхромон (схема 24) по аналогии с данными раздела 2.2. происходило тионирование карбонильной группы в пираноновом цикле с образованием тиохромона **59**.

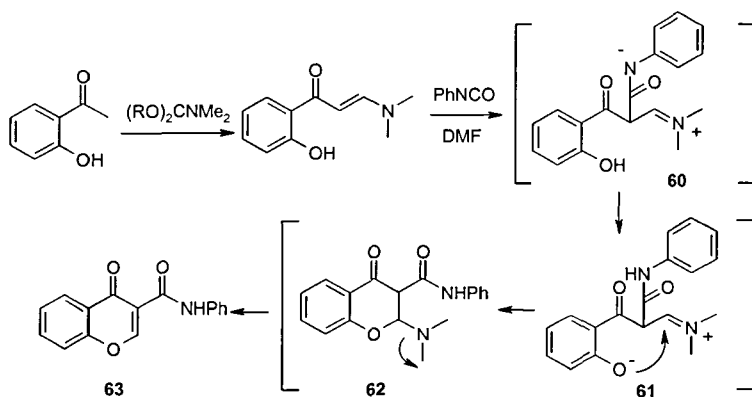
Схема 24.



4. Синтез хромонов на основе β-спаммионов

Мы предположили, что амидопроизводные хромонов можно получить реакцией спамминокетонов с изоцианатами. Из предполагаемой схемы реакции (схема 25) следует, что протеканию процесса будут способствовать полярные растворители.

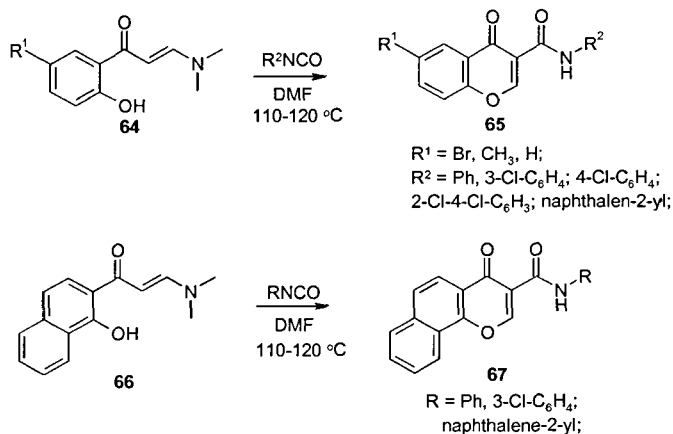
Схема 25.



Действительно, при проведении процесса в ДМФА при нагревании нам удалось выделить соответствующий хромон **63**, содержащий амидную группу. Реакция в менее полярных растворителях (ТГФ, дихлорэтан) не идет. Строение соединения доказывалось на основании спектральных данных и рентгеноструктурного анализа.

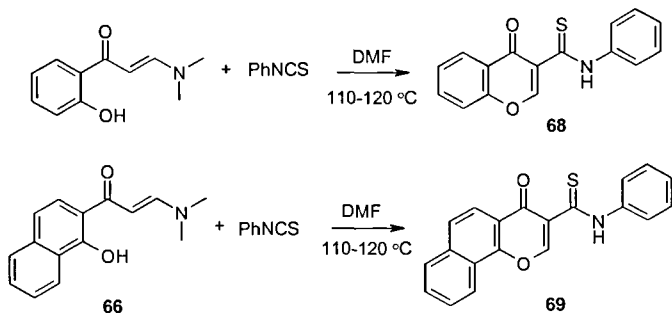
Реакция носит общий характер и позволяет получать амиды, имеющие различные заместители, в две стадии (схема 26), тогда как описанные в литературе процедуры синтеза таких соединений включают не менее 4-х стадий.

Схема 26.



При распространении этого подхода на изотиоцианаты метод дает возможность получать также практически не описанные для этого класса соединений хромоны **68**, **69** с тиокарбамонильными группами (схема 27).

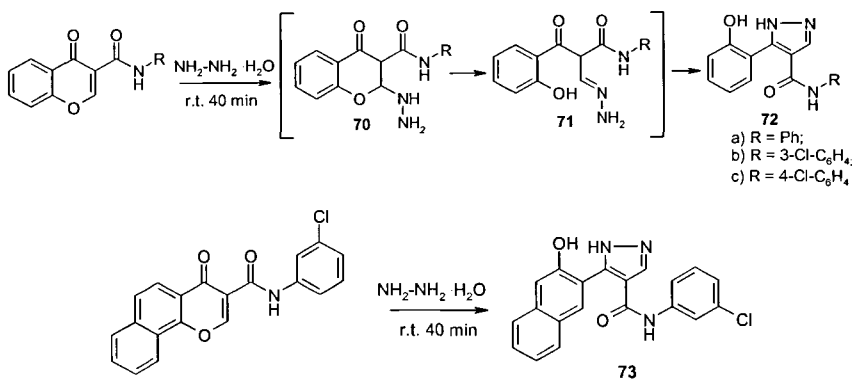
Схема 27.



Подчеркнем, что ранее ни изоцианаты, ни изотиоцианаты не применялись на стадии гетероциклизации в хромоновую систему.

Полученные амиды, судя по литературным данным, могут представить интерес в качестве ингибиторов моноаминоксидазы и, кроме того, они являются ценными исходными соединениями в синтезе различных биоактивных соединений. В частности, такие амиды можно использовать в синтезе дизамещенных пиразолов **72** и **73**, которые, как описано в литературе, исследуются в качестве противораковых средств. Они образуются гладко при взаимодействии 2-хромонкарбоксамидов с гидразингидратом при комнатной температуре (схема 28).

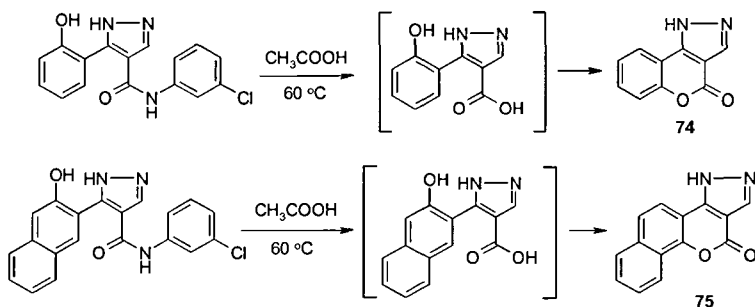
Схема 28.



Строение пиразолов было доказано на основании спектральных характеристик и рентгеноструктурного анализа.

Последующий гидролиз пиразолов в уксусной кислоте привел к образованию производных пиразолокумарина **74**, **75** (схема 29), которые на основании литературных сведений, представляют интерес в качестве антибактериальных средств.

Схема 29.



ВЫВОДЫ

1. Получены новые ацил- и карбамонлхромоны и исследована их реакционная способность и спектрально-флуоресцентные характеристики.
2. Разработаны методы синтеза бромметильных производных 3-ацил-2-гетарилхромонов, проведена функционализация синтезированных хромонов с помощью нуклеофильных реакций, получена полимерная система на основе олигосилазанов, иммобилизированных на полимерной подложке.
3. Предложены способы получения хромонов с увеличенной цепью сопряжения в бензопирановом фрагменте и хромона, содержащего в ацильной группе в положении 3 3,4-этилендиокситиофеновый фрагмент.
4. Разработан новый метод получения 3-цианохромонов, имеющих различные заместители в положении 2, в том числе и гетероциклические фрагменты.
5. Предложен новый подход к синтезу хромонов, содержащих в положении 3 амидные или тиамидные группы на основе реакций β -ениминов с изоцианатами и изотиоцианатами, представляющие интерес в качестве ингибиторов моноаминоксидазы.
6. Показана возможность превращения амидов под действием гидразина в полифункциональные пиразолы с последующей трансформацией в производные кумарина.

7. Исследование фотохимических свойств полученных соединений, показало, что ряд хромонов может представить интерес для создания регистрирующих сред.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. K. S. Levchenko, I. S. Semenova, V. N. Yarovenko, P. S. Shmelin, M. M. Krayushkin. *Facile syntheses of 2-substituted 3-cyanochromones*. Tetrahedron Letters, 2012, 53, 3630–3632.
2. И.С. Семенова, К.С. Левченко, В.Н. Яровенко, М.М. Краюшкин, В.А. Барачевский, О.И. Кобелева, Т.М. Валова. *Синтез и модификация светочувствительных 3-ацил-2-гетарилхромонов, содержащих бромметильную группу в ацильном фрагменте*. Изв. АН, Сер. хим., 2012, № 9, с. 1745-1752.
3. И.С. Семенова, К.С. Левченко, В.Н. Яровенко, М.М. Краюшкин, В.А. Барачевский, Ю.А. Пьянков, Т.М. Валова, О.И. Кобелева. *Светочувствительные производные 3-ацетил-2(2'-гетарил)хромонов для фотоиндуцируемых люминесцентных сред*. III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений», посвященная 95-летию со дня рождения проф. А.Н. Коста. Москва, 2010, с. 184.
4. И.С. Семенова, К.С. Левченко, В.Н. Яровенко, М.М. Краюшкин, В.А. Барачевский, Ю.А. Пьянков, Т.М. Валова, О.И. Кобелева. *Синтез бромпроизводных 3-ацетил-2(2'-гетарил)хромонов для фотоиндуцируемых люминесцентных сред*. IV Молодежная конференция ИОХ РАН, Тезисы докладов, Москва, 2010, с. 170.
5. И.С. Семенова, К.С. Левченко, В.Н. Яровенко, М.М. Краюшкин, Калик М.А., В.А. Барачевский, Ю.А. Пьянков, Т.М. Валова, О.И. Кобелева. *Синтез фоточувствительных производных тиазола*. V Молодежная конференция ИОХ РАН, Тезисы докладов, Москва, 28 – 29 марта 2012, с. 164.
6. И.С. Семенова, К.С. Левченко, В.Н. Яровенко, М.М. Краюшкин, Т.К. Барышникова. *Удобные методы получения 4-окси-4Н-хромен-3-карбонитрилов*. V Молодежная Конференция ИОХ РАН Москва, 28 – 29 марта 2012, с. 166.
7. V.N. Yarovenko, I. S. Semenova, K.S. Levchenko, M.M. Krayushkin, V.A. Barachevsky, T.M. Valova, O.I. Kobleleva, G.D. Markova, V.A. Vasnev, B.A. Izmailov. *New chromone based photosensitive polymer for three-dimensional optical memory*. 3-й Международный Симпозиум имени академика А.Н. Теренина "Molecular photonics" Санкт-Петербург, 2012 г., с. 206.

20

Подписано в печать 24.10.2012г.
Заказ № 1655А
Условный печатный лист 1.5 Тираж 120шт.
Отпечатано в типографии «ИноПринт»
г.Москва, Варшавское шоссе, д.26
тел.: (495) 789-19-42