

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА



КАФЕДРА ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА МАГІСТРА

на тему:

**КОНДЕНСОВАНІ ПОХІДНІ ІЗОХРОМОНУ В
РЕАКЦІЯХ ЕЛЕКТРОФІЛЬНОГО ЗАМІЩЕННЯ**

студентки II курсу ОКР «магістр»
кафедри органічної хімії
Рябченко Анастасії Анатоліївни

Науковий керівник:
Проф., чл.-корр. НАНУ, д.х.н. Хиля В.П.

Куратор:
Ас., к.х.н. Шабликіна О.В.

Допустити до захисту

завідувач кафедри, д.х.н., професор

Хиля В. П.

Київ-2020

Зміст

1. Вступ	3
2. Огляд літературних даних	4
3. Обговорення експериментальних даних	14
4. Експериментальна частина	19
5. Висновки	23

1. Вступ

Хімія органічних сполук, які мають поширення в природних об'єктах та виявляють широкий спектр біологічної дії, викликає інтерес у хіміків-синтетиків та лікарів. Одними з таких представників є ізокумарини. Цей клас ароматичних лактонів характеризується широким діапазоном фармакологічної активності, таких як протигрибкова, протимікробна, фітотоксична, цитотоксична та інші ефекти [1].

Хімічні властивості ізокумаринів на даний момент все ще погано досліджені. Основний напрямок такої роботи це взаємодія з нуклеофільними реагентами. Особливого поширення набули реакції рециклізації з N-нуклеофілами, які є методом отримання представників ряду ізохінолонів [2].

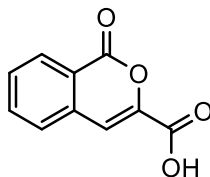
Низький інтерес до реакцій електрофільного заміщення в ряду ізокумаринів можна пояснити тим, що система є електронодефіцитною. Проте це шлях отримання нових похідних, які матимуть корисну біоактивність. Тому ця тема є актуальною на даний момент.

Дана робота складається з трьох розділів. Перший розділ, літературний огляд, присвячений відомим методам модифікації ізокумаринів з використанням електрофільних реагентів. У другому розділі подано інформацію по проведеному дослідженню з вивчення поведінки деяких представників ряду ізокумаринів в реакціях такого типу. А саме це вивчення хімічної поведінки ізохромено[4,5-с]хроману та бензо[с]хромен-1,6-діону. У третьому розділі наведено експериментальні методики отримання похідних досліджуваних сполук.

2. Огляд літературних даних

Як вже було згадано, методи модифікації ізокумаринової системи з використанням електрофільних реагентів на даний момент не досить добре вивчені. Існуючу інформацію на цю тему можна розділити по типу вихідної сполуки.

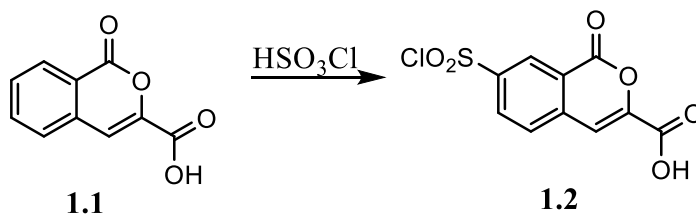
Група 1. Реакції 3-карбоксіізокумарину.



а) Сульфохлорування

Дослідження реакції сульфохлорування по 3-карбоксіізокумарину **1.1** показало, що активним для електрофільної атаки є положення 7. (схема 2.1) Дану реакцію проводять з використанням охолодженої хлорсульфонової кислоти. Після повного розчинення ізокумарину реакційну суміш прогривають при 130°C протягом 6 годин [3].

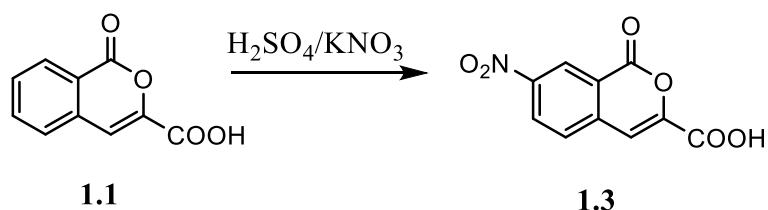
Схема 2.1



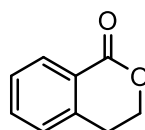
б) Нітрування

Нітрування 3-карбоксіізокумарину **1.1** також відбувається по положенню 7. (схема 2.2) Дану реакцію проводять в безводному середовищі в концентрованій сірчаній кислоті з використанням калійної селітри [4].

Схема 2.2



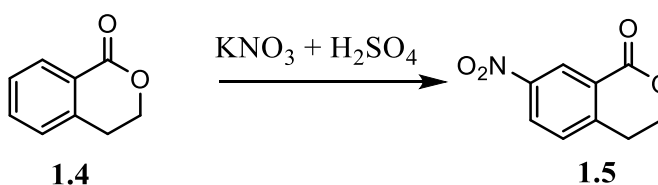
Група 2. Реакції ізохроман-1-ону.



а) Нітрування

Відомою реакцією електрофільного заміщення для ізохроман-1-ону **1.4** є реакція нітрування по положенню 7. (схема 2.3) Реакція проводиться в водному розчині сульфатної кислоти з використанням калійної селітри в температурному діапазоні 0-20°C [5].

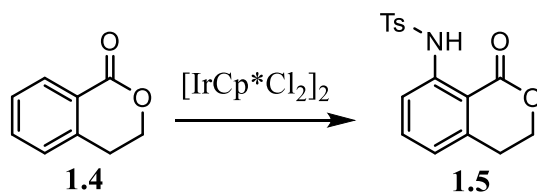
Схема 2.3



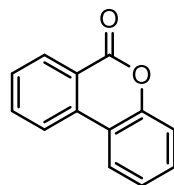
б) Ir-каталізоване амідкування

В даній реакції направляючою є естерна група сполуки **1.4**, тому заміщення відбувається по положенню 8 (схема 2.4). Реакція проводиться з пара-тозилазидом (TzN_3), $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$, AgNTf_2 , Li_2CO_3 та оцтовою кислотою в 1,2-дихлоретані в атмосфері аргону при нагріванні до 50°C протягом 12 годин [6].

Схема 2.4



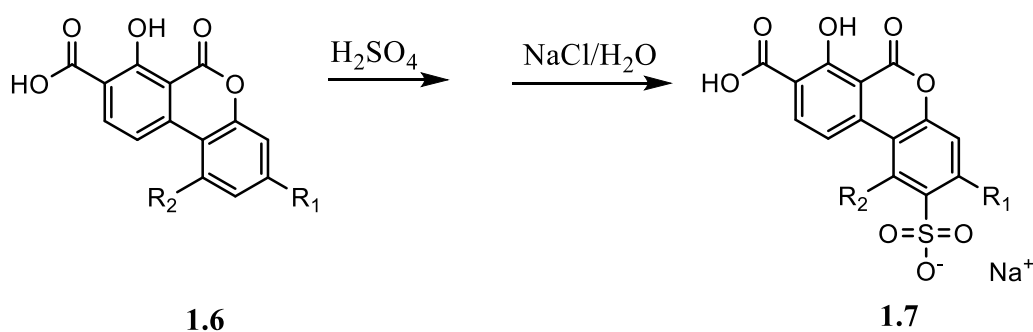
Група 3. Реакції 6*H*-бензо[*c*]хромен-6-ону.



а) Сульфування

Сульфування в даній системі було досліджено на представниках, які містять акцепторний замісник в положенні 8 (при розгляді системи як ізокумарину, то положення 7) (схема 2.5). В такому випадку електрофільна атака проходить по положенню 2 6*H*-бензо[*c*]хромен-6-онової системи. Реакцію проводять з концентрованою сульфатною кислотою при температурі 60°C неменше 2 годин. Далі реакційну суміш виливають в насичений розчин кухонної солі. Таким чином отримують натрієвому сіль сульфокислоти [7].

Схема 2.5

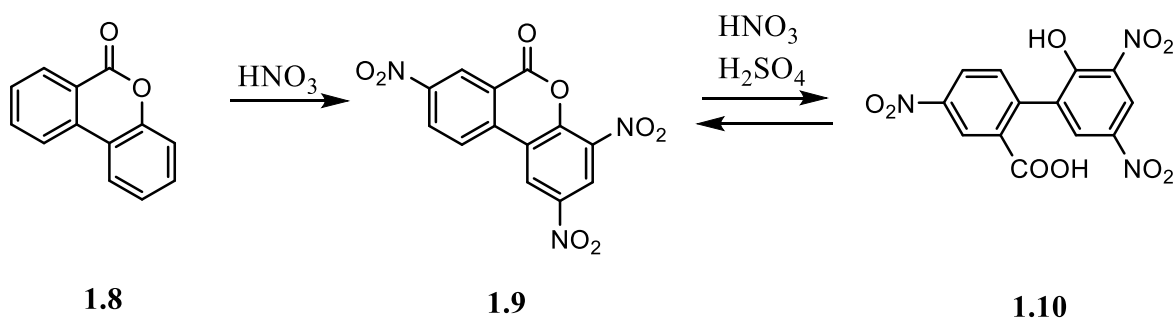


б) Нітрування

Синтез нітропохідних 6*H*-бензо[*c*]хромен-6-ону досить популярний напрямок вивчення даної системи. В залежності від того, які умови реакції були обрані можна отримати різні цікаві для подальшого використання сполуки.

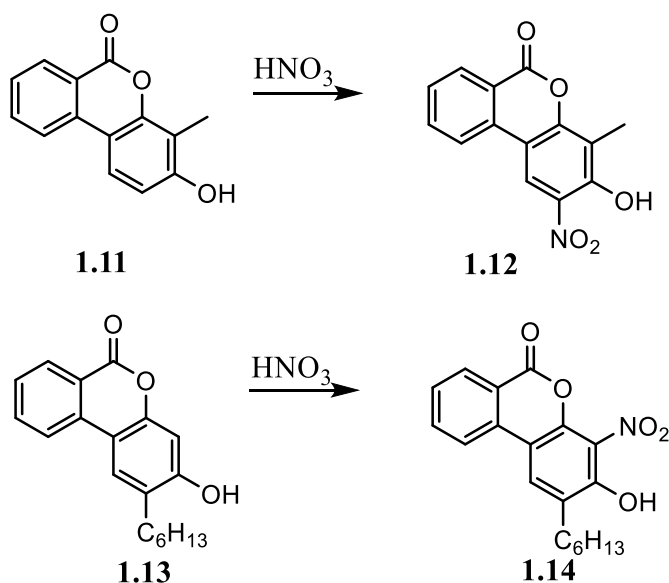
Варіант 1 – це нітрування 6*H*-бензо[*c*]хромен-6-ону **1.8** димлячою нітратною кислотою або нітруючою сумішшю (HNO₃ + H₂SO₄) при кімнатній температурі. В випадку нагрівання вихідної сполуки з нітруючою сумішшю при 180°C отримують похідну біфенілу **1.10**, яка виявилася досить стабільною до циклізації в лактон **1.9**, що пояснюється внутрішньомолекулярним водневим зв'язком між сусідніми гідрокси- та нітрогрупами. Дану циклізацію проводять обробкою продукту розкриття циклу **1.10** соляною кислотою або при нагріванні з оцтовою кислотою [8] (схема 2.6).

Схема 2.6



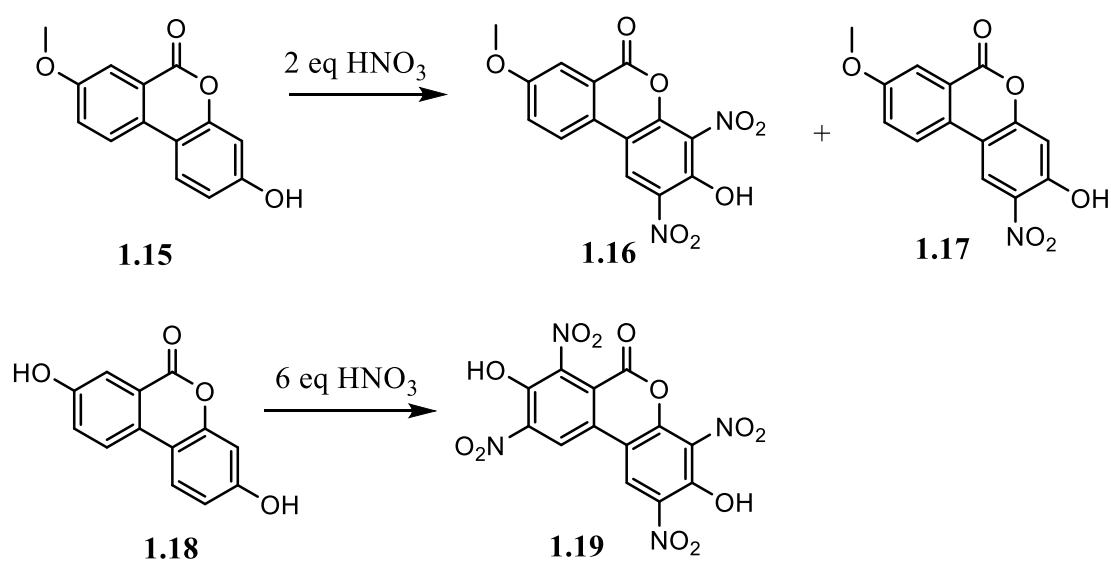
Інший варіант – це проведення реакції з невеликим надлишком концентрованої нітратної кислоти в льодяній оцтовій кислоті при кімнатній температурі протягом 3 годин. При таких умовах вдалося досягти регіоселективності реакції [9] (схема 2.7).

Схема 2.7



Третій варіант – проведення реакції в оцтовій кислоті з надлишком концентрованої нітратної кислоти при нагріванні 50°C протягом 4 годин. При таких умовах вдалося отримати продукти полінітрування **1.16** та **1.19**. Звісно ступінь заміщення залежить від надлишку кислоти, який використовують [10] (схема 2.8).

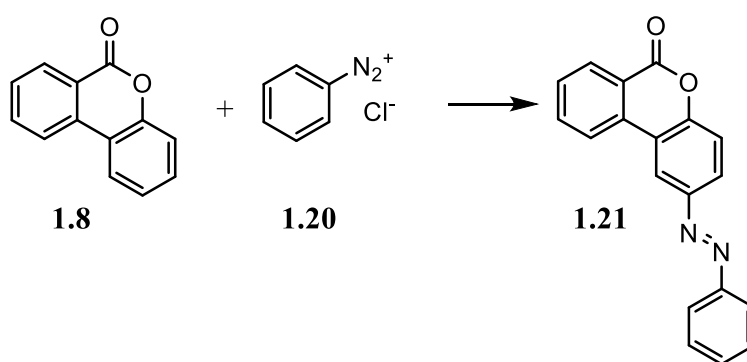
Схема 2.8



с) Азосполучення

До типових реакцій електрофільного заміщення відноситься реакція азосполучення. До того ж дана реакція характеризується високою селективністю: атака по найбільш електронозбагаченому положенню. В випадку, коли в якості азоскладової виступає 6*H*-бензо[*c*]хромен-6-он **1.8**, який розчиняють в холодному водному лузі, діазоскладовою – бензендіазонієва сіль **1.20**, яку розчиняють в розбавленій соляній кислоті, отримують продукт азосполучення по положенню 2 [11] (схема 2.9).

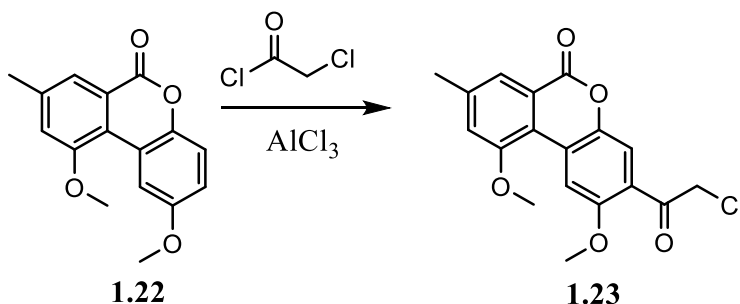
Схема 2.9



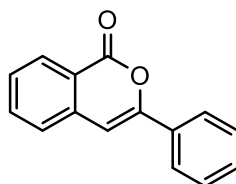
d) Реакція Фріделя-Крафтса

Ацилювання даної системи можна проводити за Фріделем-Крафтсом за умови наявності електронодонорних замісників, тоді як електроноакцепторні замісники деактивують систему. Реакцію проводять з використанням кислот Льюїса (в даному випадку AlCl_3) в CS_2 за кімнатної температури [12] (схема 2.10).

Схема 2.10



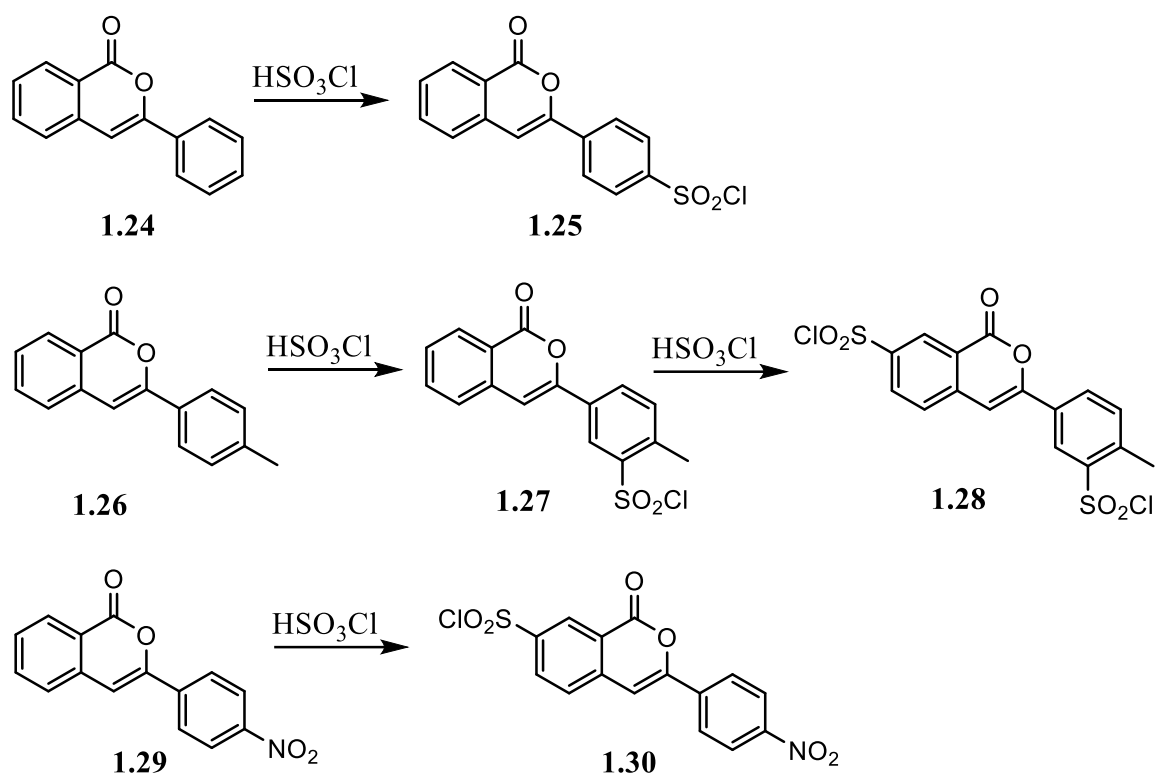
Група 4. Реакції 3-фенілізокумаринів.



а) Сульфохлорування

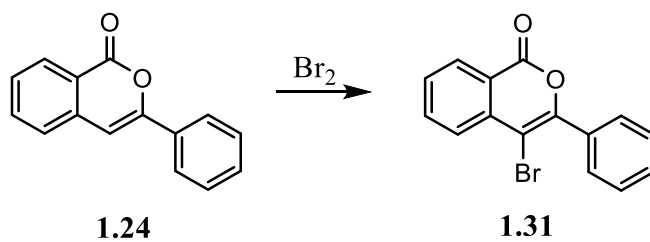
Дослідження реакції сульфохлорування в 3-арилізокумаринах показало, що напрямок такої атаки залежить від природи замісників в фенільному фрагменті. При проведенні реакції з 3-фенілізокумарином **1.24** заміщення відбувається виключно по положенню 4 фенільного замісника. Наявність донорного замісника в фенільному фрагменті призводить до можливості отримання продукту подвійного сульфохлорування **1.28**: по фенільному залишку та положенню 7 ізокумаринової системи. При наявності акцепторного замісника в арильному заміснику атака електрофілу відбувається по положенню 7 (схема 2.11).

Дану реакцію проводять в надлишку хлорсульфонової кислоти та в залежності від активності вихідного ізокумарину в температурному діапазоні 20-60°C [13].



b) Бромовання

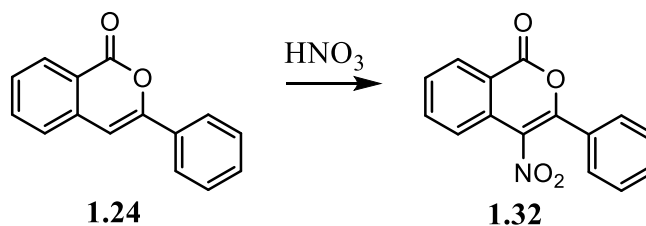
Бромовання 3-фенілізокумарину **1.24** проводять в тетрахлорметані при кип'ятінні. Атака відбувається по положенню 4 ізокумаринової системи [14] (схема 2.12).



c) Нітрування

При нітруванні 3-фенілізокумарину **1.24** концентрованою нітратною кислотою в бензолі вдалося отримати продукт електрофільної атаки по положенню 4 ізокумарину **1.32** [15] (схема 2.13).

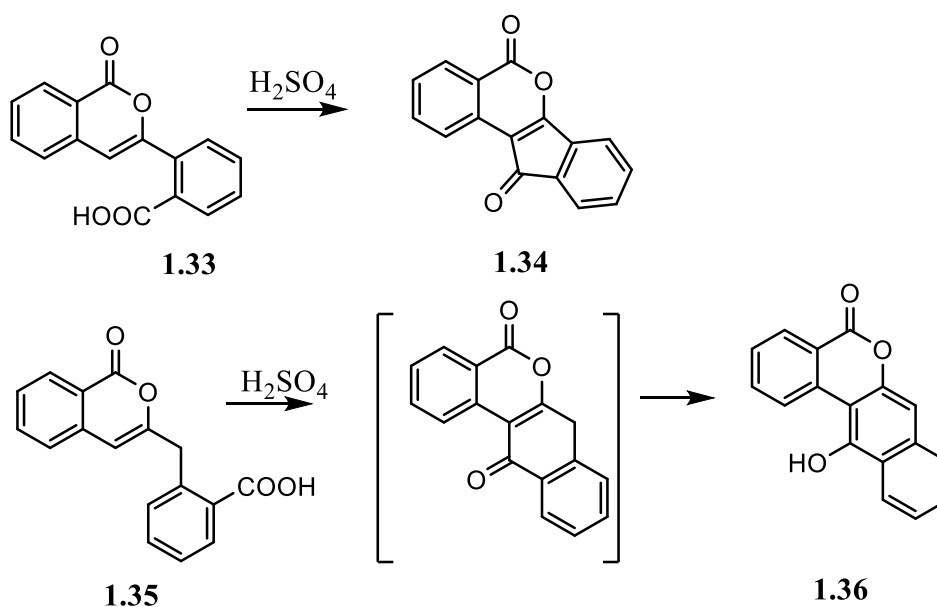
Схема 2.13



d) Внутрішньомолекулярне ацилювання

Обробка 3-(2-карбоксифеніл)- **1.33** та 3-(2-карбоксибензил)ізокумарину **1.35** концентрованою сульфатною кислотою при нагріванні призводить до внутрішньомолекулярної циклізації (схема 2.14). Дане утворення 5,11-дигідроіндено[1,2-с]ізохромен-5,11-діону (сполука **1.34**), але з меншими виходами, також можна провести під дією хлорсульфенової кислоти, концентрованої нітратної кислот та хлорокису фосфору [16].

Схема 2.14

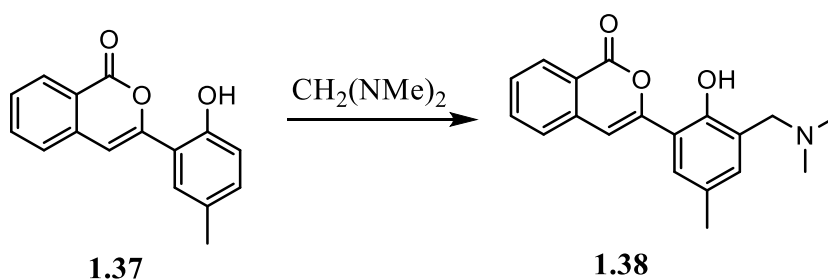


e) Реакція Манніха (амінометилювання)

Реакція Манніха в класичних умовах, тобто дія формальдегіду та вторинного аміну в кислому середовищі, не відбувається в ряду

ізокумаринів. Але з використанням аміналів формальдегіду при кип'ятінні в діоксані протягом 2 годин вдалося отримати похідні 3-(гідроксифеніл)ізокумаринів. Амінометилування відбувається по *орто*-положенню до гідроксигрупи [17] (схема 2.15).

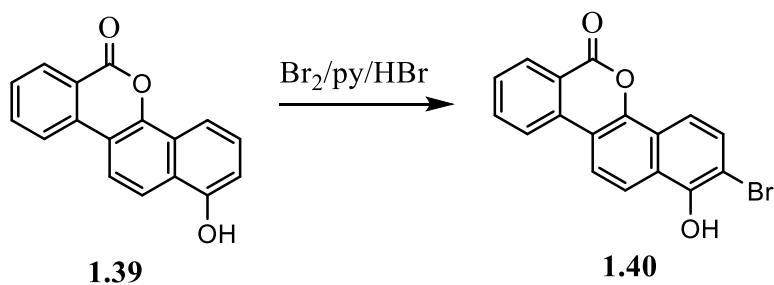
Схема 2.15



Група 5. Реакції 6*H*-добензо[*c,h*]хромен-6-ону

В якості бромуючого агента для бромовання сполук цього ряду використовують трибромід піридинію. Реакцію проводять в оцтовій кислоті за кімнатної температури протягом 24 годин [18] (схема 2.16).

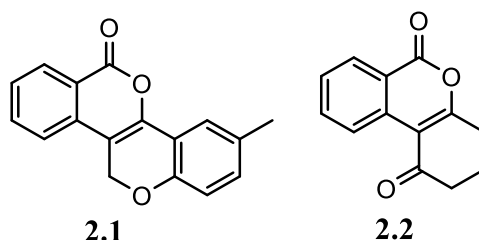
Схема 2.16



На основі викладеного вище матеріалу можна зробити висновок, що хоч дана тематика є ще погано дослідженою, але реакції такого типу все ж можливі для сполук ряду ізокумаринів.

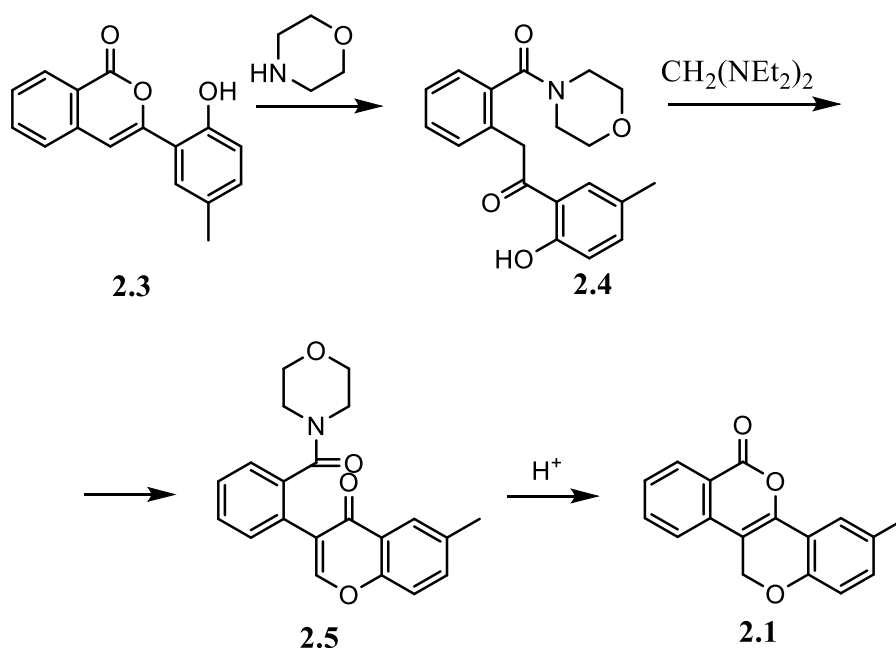
3. Обговорення експериментальних даних

Дослідження електрофільного заміщення в ряду ізокумаринів було вирішено зосередити на двох конденсованих системах: ізохромено[3,4-*c*]-хроменон **2.1** та бензо[*c*]хромендіон **2.2**.



Синтез 3-метил-6*H*,11*H*-ізохромено[4,3-*c*]хромен-6-ону **2.1** проводився з 2-гідрокси-2'-карбоксамідодезоксibenзоїну **2.4**, який в свою чергу отримали розкриттям циклу 3-(2-гідроксифеніл)ізокумарину **2.3** під дією морфоліну [19] (схема 3.1).

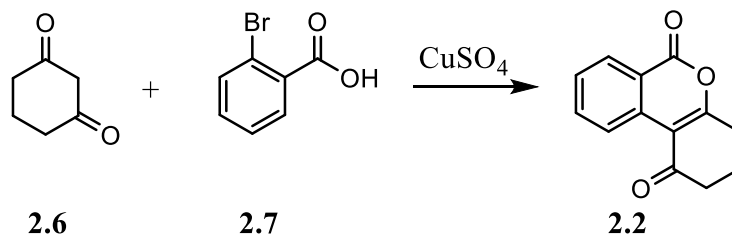
Схема 3.1



Синтез 3,4-дигідро-1*H*-бензо[*c*]хромен-1,6(2*H*)-діону **2.2** проводився за відомою методикою [20]. Для нього використали дегідрорезорцин **2.6** та *орто*-бромобензойну кислоту **2.7**. Реакція проходить при нагріванні зі

зворотним холодильником у водному розчині лугу в присутності каталітичної кількості CuSO_4 (схема 3.2).

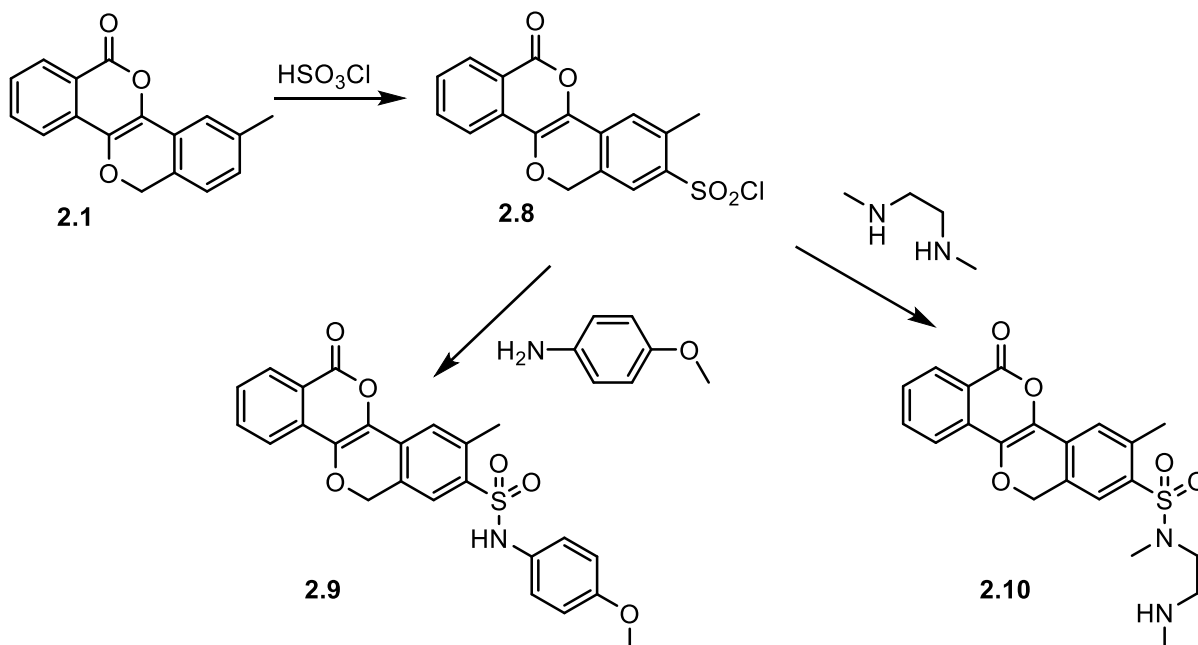
Схема 3.2



Модифікація 3-метил-6*H*,11*H*-ізохромено[4,3-*c*]хромен-6-ону 2.1

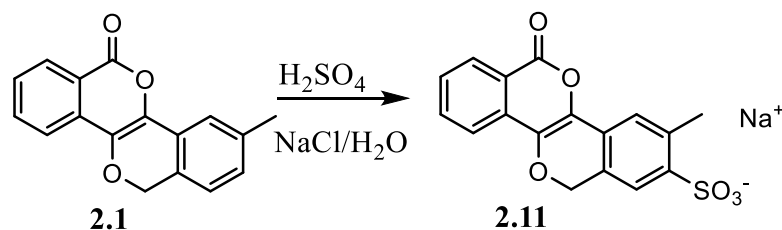
Атака такого електрофілу, як хлорсульфонова кислота, очікувано, відбувається за крезольним фрагментом в положення 2. Реакція проходить з досить високим виходом, а сульфохлорид **2.8** цілком стабільний. До того ж з нього вдалося синтезувати сульфаміди, які потенційно можуть проявляти корисні фармакологічні ефекти. (схема 3.3)

Схема 3.3



Сульфування даної системи аналогічно до сульфохлорування відбувається по положенню 2 (схема 3.4). Отримана сіль сульфокислоти **2.11** є дуже гігроскопічною.

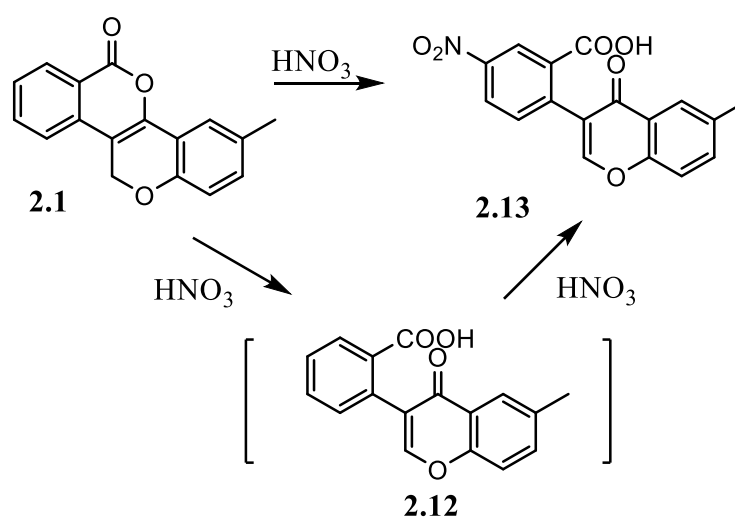
Схема 3.4



Наголошуємо, що в реакції з хлорсульфоною та сірчаною кислотами гетероциклічна система не змінюється, про що свідчить збереження сигналів метиленової ланки хромонової системи. А також два синглети (це саме два синглети, а не дублети з *мета*-константою) при 7.36 і 7.5 м.ч. свідчать саме про атаку в положення 2.

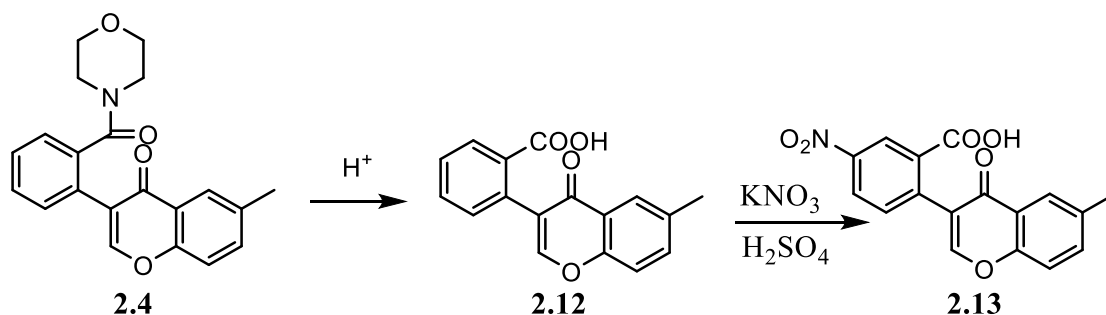
Далі ми дослідили реакцію нітрування, і тут нами було встановлено за допомогою спектрів ПМР, що атака відбувається не за крезольним фрагментом, а по бензольному кільцю ізохромонової системи, а також було зафіксовано зникнення сигналів метиленової ланки. Це може спостерігатися, якщо спочатку під дією нітратної кислоти відбувається окиснення лактонового циклу і лише потім нітрування *орто*-карбоксіфенільного залишку. (схема 3.5)

Схема 3.5



На користь такої послідовності реакцій свідчать два факти: по-перше, вже згадана реакція сульфохлорування; і головне: нітрування, одержаної за допомогою зустрічного синтезу, кислоти **2.12** привело до такого ж продукту (схема 3.6).

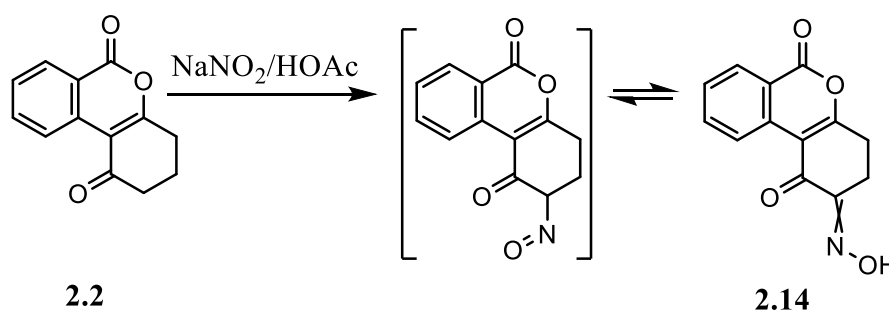
Схема 3.6



Модифікація 3,4-дигідро-1*H*-бензо[с]хромен-1,6(2*H*)-діону **2.2**

Для модифікації даної системи була обрана реакцій нітрузування. В якості агента електрофільного нітрузування виступила суміш нітриту натрію та безводної оцтової кислоти [21]. Продуктом реакції виявилася суміш *цис*- та *транс*- α -кетоксимів **2.14** (схема 3.7).

Схема 3.7

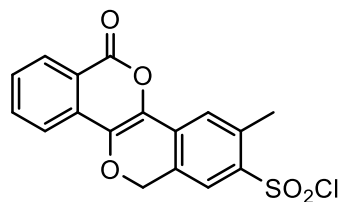


Про проходження реакції і існування продукту в двох формах свідчить наявність в аліфатичній ділянці спектру двох наборів триплетів: 3.06 та 2.93 м.ч. і 3.12 та 2.99 м.ч. (у вихідній сполуці відповідний фрагмент представлено трьома триплетами – при 2.87, 2.54 та 2.02 м.ч.).

Таким чином результатом нашого дослідження стало створення ряду нових похідних конденсованих ізокумаринів.

4. Експериментальна частина

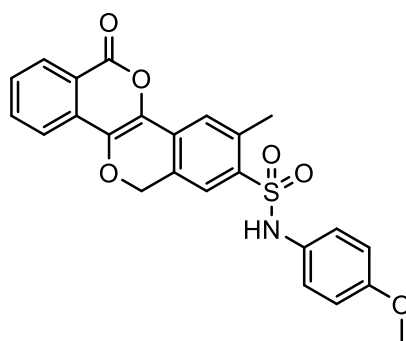
Ізохромено[4,5-с]хроман-6(11H)-он-2-сульфохлорид 2.8



До 0,03 молей хлорсульфонової кислоти додаємо при перемішування невеликими порціями 0,01 моль ізокумарину. Після додавання останньої порції перемішуємо при 60°C ще годину, після чого обережно виливаємо на лід, постійно перемішуючи. Осад відфільтруємо, промиваємо водою та висушуємо на повітрі.

Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 8.2 (д., 1H, $J=7.9\text{Гц}$), 7.86 (т., 1H, $J=7.6\text{Гц}$), 7.66 (д., 1H, $J=8\text{Гц}$) 7.58 (т, 1H, $J=7.6\text{Гц}$), 7.5 (с, 1H), 7.36 (с, 1H), 5.4 (с., 2H), 2.26 (с., 3H).

Ізохромено[4,5-с]хроман-6(11H)-он-2-сульфопара-анідин 2.9

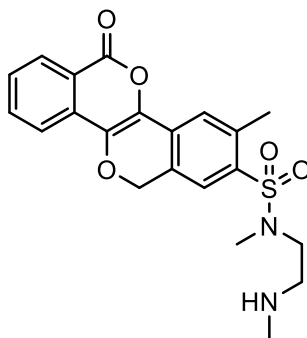


До розчину сульфохлориду масою 0.1 г (0,3 ммоль) в діоксані, додали пара-анідин 0.05 г (0,4ммоль) і триетиламін 0.04 г (0,4ммоль), вимішували при нагріванні приблизно 2 години. Залишили охолоджуватись, сполука випадає з реакційної суміші, перекристалізовували з ізопропанолу. Отримали білі кристали з виходом приблизно 50%. $t_{\text{пл}}=172-177\text{ }^\circ\text{C}$

Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 9.79 (у.с., 1H), 8.22 (у.д., 1H, $J=7.9\text{Гц}$), 7.88 (у.т., 1H, $J=7.6\text{Гц}$), 7.64 (ш. т., бо накладається з дублетом

2H), 7.56 (у.с., 1H), 7.44 (у.с., 1H), 7.06 (у.д., 2H, J=10Гц), 6.7 (у.д., 2H, J=10Гц), 5.53 (у.с., 2H), 2.23 (у.с., 3H).

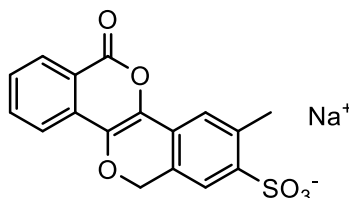
N,3-диметил-N-(2-(метиламіно)етил)-6-оксо-6,12-дигідроізохромено[4,3-с]ізохромен-2-сульфонамід 2.10



До розчину сульфохлориду (0,3 ммоль) в діоксані, додали N¹,N²-диметилетан-1,2-діамін (0,3ммоль) і триетиламін (0,3ммоль), вимішували при нагріванні приблизно 2 години. Після чого органічний розчинник випарували з вакуумом. $t_{пл}=153-156\text{ }^{\circ}\text{C}$

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 8.17 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7.79 (т, 1H, J=7,7 Гц), 7.58 (т, 1H, J=7,6 Гц), 7.51 (д, 1H, J=8.1 Гц), 7.41 (с, 1H), 7.21 (с, 1H), 5.4 (с, 2H), 3.25 (ш.с, 3H), 3.06 (с, 2H), 2.64 (с, 3H), 2.19 (с, 3H). Ще одна метиленова група знаходиться під піком води.

3-метил-6-оксо-6,12-дигідроізохромено[4,3-с]ізохромен-2-сульфонат натрію 2.11

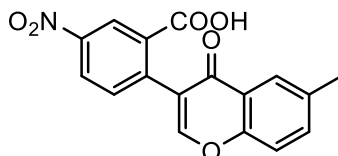


До 0,01 молю ізокумарину повільно по краплям додати 0,05 молей сірчаної кислоти. Після чого поставити суміш на інтенсивне перемішування при температурі 60°C на 2 години. Потім охолодити суміш та вилити її в насичений водний розчин кухонної солі, після чого сіль сульфокислоти почне

кристалізуватися. Отримані кристали дуже гігроскопічні і при нагріванні до 80°C починають розкладатися.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 8.22 (д., 1H, $J=7.9\text{Гц}$), 7.947-7.82 (м., 1H), 7.7 (д., 1H, $J=7.9\text{Гц}$) 7.62 (т, 1H, $J=7.5\text{Гц}$), 7.51 (ш.с, 1H), 7.37 (ш.с, 1H), 5.42 (с., 2H), 2.29 (с., 3H).

3-(2-Карбокси-4-нітрофеніл)-6-метилхромон 2.13

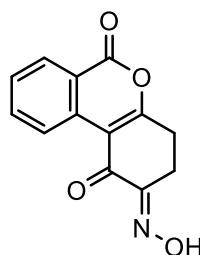


0.9 г (3.5 ммоль) лактону розтерли в ступці з нітратом калію 3.5 г (35 ммоль) пересипали в колбу з якорем і поставили на льодяну баню. Прикапали 10 мл сірчаної кислоти, вимішували годину. Реакційну суміш обережно вилили на лід отримані жовті кристали відфільтрували і перекристалізували з ізопропанолу. Має вигляд яскраво-жовтих кристалів. Вихід склав приблизно 40%. $t_{\text{пл}}=132-137\text{ }^\circ\text{C}$

Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 8.85 (у.с., 1H), 8.65 (у.д., 1H, $J=10\text{Гц}$), 7.95 (у.д., 1H, $J=10\text{Гц}$), 7.59 (у.с, 1H), 7.33 (у.д, 1H, $J=7.5\text{ Гц}$), 7.09(у.д, 1H, $J=10\text{Гц}$), 6.87 (у.с, 1H), 4.36 (у.с., 1H), 2.35 (у.с., 1H), 1.23 (у.с., 3H), 1,13 (у.с., 3H)

Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 159.7, 150.8, 148.8, 146.6, 144.4, 139.8, 134.1, 132.1, 129.9, 125.4, 124.5, 123.0, 121.4, 117.8, 114.9, 105.0, 94.1, 71.5, 32.9, 22.8, 20.7

2-(гідроксиіміно)-3,4-дигідро-1H-бензо[с]хромен-1,6(2H)-діон 2.14



Розчинити лактон в безводній оцтовій кислоті. Повільно додавати кристалічний нітрит натрію. Після повного додавання залишити реакційну суміш при інтенсивному перемішуванні за кімнатної температури на декілька годин. Після чого випарити оцтову кислоту при вакуумі.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): **форма А:** 9.15 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 8.17 (м, 1H), 7.875 (т, 1H, $J=7,5$ Гц), 7.56 (т, 1H, $J=7,6$ Гц), 3.06 (т, 2H), 2.93(т, 2H); **форма Б:** 8.82 (д, 1H, $J=8,3$), 8,17 (м, 1H), 7.92 (т, 1H), 7.65 (т, 2H, $J=7,6$ Нц), 3.12 (т, 2H), 2.99 (т, 2H).

5. Висновок

1. Розроблені методи отримання нових похідних ізохромено[3,4-*c*]-хроменону.

В першу чергу, це похідні, в яких ароматичний цикл сполучений з залишком аміну через сульфогрупу. Для таких сполук очікуваними є корисні лікувальні властивості, як для багатьох представників цього класу речовин.

Також були досліджені методи введення акцепторних груп, таких як сульфоніл хлорид (SO₂Cl), сульфо- (SO₃H) та нітрогрупа (NO₂).

2. Досліджено процес розкриття лактонового циклу в похідних ізохромено[3,4-*c*]хроменону під дією нітратної кислоти.
3. Розроблено методику отримання α -кетоксимів на основі 3,4-дигідро-1*H*-бензо[*c*]хромен-1,6(2*H*)-діону.