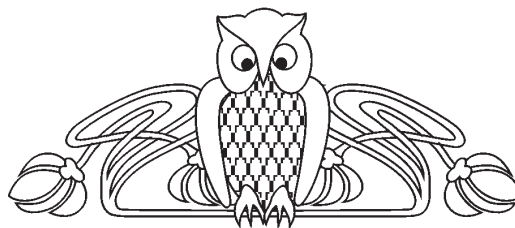




УДК 547.828.2+547.853.3

2-амино-3-формилхромен-4-он как «соединение-платформа» в синтезе гибридных систем под действием N-нуклеофилов



А. Л. Иванова, И. В. Каневская, Д. Н. Ибрагимова, О. В. Федотова

Иванова Александра Леонидовна, аспирант кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, alexsandraleonidovna@gmail.com

Каневская Ирина Владимировна, кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, irinastrashilina@mail.ru

Ибрагимова Диана Нуржановна, кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, kumargalieva.diana@yandex.ru

Федотова Ольга Васильевна, доктор химических наук, профессор, директор Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, inchem@info.sgu.ru.

Показано, что 4*H*-хроменоны, функционализированные альдегидной группой в положении С₃, способны образовывать гибридные системы, имеющие в своей структуре помимо хроменонного пиридиновый, пиримидиновый циклы. Кислая среда способствует раскрытию γ-лактонного фрагмента. Показана возможность дезактивации альдегидной группы с последующим деформилированием.

Ключевые слова: 4*H*-хроменоны, гибридные системы, γ-лактоны, 2-амино-4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегид, N-нуклеофилы.

DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-3-284-288>

Введение

Известно, что хроменоновый фрагмент является наиболее распространенным среди гетероциклических систем, представленных в растительном мире [1]. Так, он входит в состав высокоактивных природных веществ – флавоноидов, которым в последнее время уделяется пристальное внимание [2, 3]. Так, производные 4*H*-хроменонов проявляют противоопухолевую [4], противовоспалительную [5] и противовирусную активность [6], имеют высокое сродство к бензодиазепиновым рецепторам [7] и используются в качестве антиоксидантов [8]. Благодаря фотохимическим свойствам соединения, вклю-

чающие данный билдинг-блок, применяются в качестве флуоресцентных меток при биохимических экспериментах и в клинической медицине [9]. Хромен-4-оны с электроноакцепторными заместителями в третьем положении являются перспективными «соединениями-платформами» для синтеза различных, в том числе биологически активных гибридных гетероциклических соединений.

В настоящей работе рассмотрены синтетические возможности 2-амино-4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида в реакциях с различными N-нуклеофилами.

Материалы и методы

Элементный анализ проводился на CHNS-анализаторе Elementar Vario Micro cube (Elementar Analysensysteme GmbH, Германия). Спектры ЯМР ¹H (400 МГц) и ¹³C (100 МГц), а также гетероядерной корреляции ¹H-¹³C HSQC и HMBSC регистрировались на спектрометре Varian 400 (Varian, США) в ацетоне-*d*₆ и ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках Alugram® Sil G UV254 (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Германия), элюент – этилацетат – гексан – хлороформ (2 : 2 : 1); проявитель – УФ-излучение (длина волны 254 нм).

(2-Гидроксифенил)(6-имино-2-меркапто-1,6-дигидрокси-пиримидин-5-ил)метанол (3)

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 0.35 г (1.6 ммоль) 2-амино-4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида **1** и 0.12 г (1.6 ммоль) тиомочевинны **2**, растворяют в 10 мл ледяной уксусной кислоты, кипятят в течение 5 ч. По окончании реакции выпавшие кристаллы отделяют, промывают водой, сушат на воздухе и в эксикаторе под вакуумом над прокаленным сульфатом магния. Получают 0.13 г бесцветных кристаллов соединения **3** (выход 33.3%). Т.пл. 320–321° С. Спектр ЯМР ¹H, (ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 3.74 (с., 1H, OH), 7.74 (д., 1H, CH), 8.44



(с., 1H, NH), 9.44 (с., 1H, NH_{имин}), 8.84 (с., 2H, NH₂), 10.09 (с., 1H, NH), 10.19 (с., 1H, SH), 7.35–8.13 (м., 4H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, (ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 118.2, 122.6, 121.8, 126.5, 135.9, 163.6 (C_{аром}), 121.5 (C₁), 150.5 (C₂), 158.9 (C₆), 191.2 (C=O), 209.3 (C₄). Найдено, %: С 50.59; Н 3.45; N 16.99; S 12.97. C₁₁H₉N₃O₂S. Вычислено, %: С 50.59, Н 3.45; N 17.06; S 11.81.

3а-Гидрокси-2-тиоксо-3,3а-дигидро-1H-8,10-диокса-1,3,9-три-азабензо[fg]пентацен-15(2H)-он (7)

Аналогично **3** с добавлением 0.15 г (1.6 ммоль) тиосемикарбазида **4** в течение 6 ч получают 0.34 г бледно-желтых кристаллов соединения **7** (выход 54.8%). Т.пл. 334° С. Спектр ЯМР ¹H, (ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 2.48 (с., 1H, OH), 7.37–7.97 (м., 8H, Ar), 8.47 (с., 1H, NH), 8.90 (с., 1H, NH), 11.05 (с., 1H, SH). Спектр ЯМР ¹³C, (ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 88.4 (C_{3а}), 100.2 (C_{15а}), 101.1 (C_{3с}), 120.0, 121.4, 124.8, 126.6, 127.6, 128.1, 128.6, 136.7 (C_{аром}), 120.3 (C_{14а}), 133.5 (C_{3б}), 148.1 (C_{7а}), 152.3 (C_{15б}), 156.0 (C_{10а}), 156.5 (C_{9а}), 167.5 (C_{8а}), 182.1 (C=O), 205.3 (C₂). Найдено, %: С 65.26; Н 3.51; N 10.44; S 7.82. C₂₀H₁₁N₃O₄S. Вычислено, %: С 61.69; Н 2.85; N 10.79; S 8.23.

Сульфат 5-амино-4-(((2-амино-4-оксо-4H-хромен-3-ил)(гидрокси)-метил)амино)-6-гидроксипиримидин-2-аммония (9)

Аналогично **3** при добавлении 0.4 г (1.6 ммоль) 2,4,5-триамино-6-гидроксипиримидинсульфата **8** в течение 8 ч получают 0.16 г бледно-желтых кристаллов соединения **9** (выход 24.3%). Т.пл. 342–343° С. Спектр ЯМР ¹H, (ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 9.11 (с., 2H, NH₂), 9.57 (с., 2H, NH₂), 9.91 (с., 2H, NH₂), 10.05 (с., 1H, O=C-H), 13.57

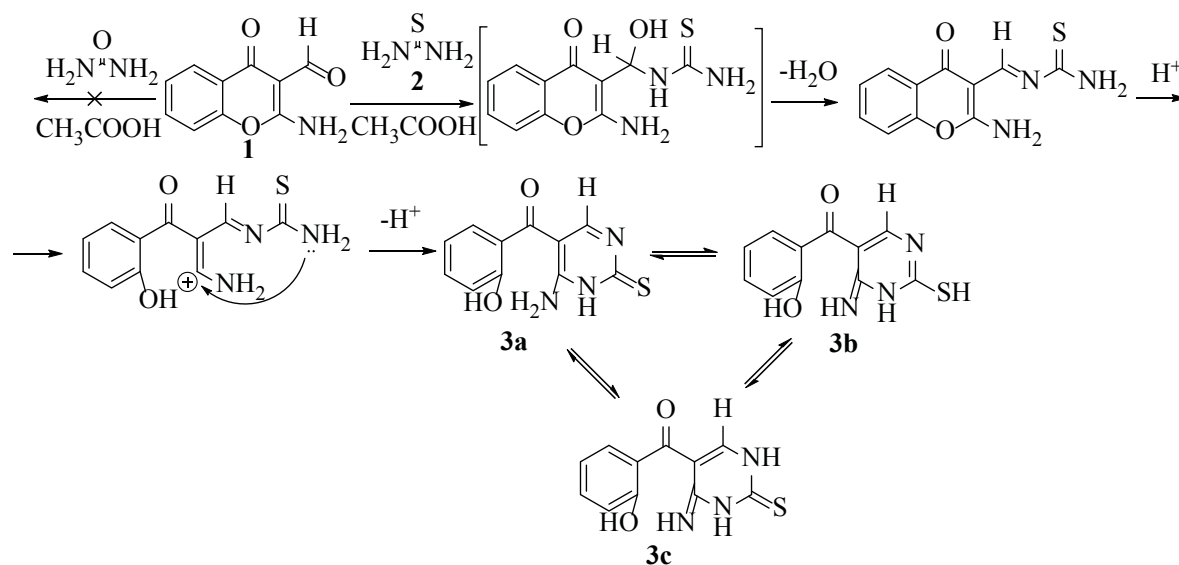
(с., 2H, H₂SO₄), 6.40–8.33 (м., 4H, Ar). Спектр ЯМР ¹H, (ацетон-*d*₆), δ, м.д.: 115.7, 119.7, 123.0, 129.9, 131.7, 156.5 (C_{аром}), 138.4 (C₅), 147.0 (C₂), 150.4 (C₄), 155.7 (C₃), 159.2 (C₆), 164.6 (C₄), 170.9 (C₂), 188.2 (C=O). Найдено, %: С 40.68; Н 3.56; N 19.68; S 7.11. C₁₄H₁₃N₆O₃. Вычислено, %: С 40.98; Н 3.44; S 7.81.

Результаты и их обсуждение

Анализ литературы показал, что 2-амино-4-оксо-4H-хромен-3-карбальдегид **1** является перспективным «билдинг-блоком» в синтезе полигетероциклических систем. Однако реакции с полиазонуклеофилами представлены одним примером, не носящим систематического характера. Так, описано взаимодействие 2-амино-4-оксо-4H-хромен-3-карбальдегида **1** с гуанидином с образованием 5H-хромено[4,3-d]пиримидин-5-ола, представленное через раскрытие лактонного кольца [10].

Не меньшей синтетический интерес представляют реакции с оксо- и тиоаналогами гуанидина – (тио)карбамидами, позволяющие вводить в структуру продуктов биогенные элементы – азот и серу, – приводя к высокоперспективным гибридным системам хроменопиримидинового типа. Перспектива получения подобных структур выразилась в исследовании нами реакций 2-амино-4-оксо-4H-хромен-3-карбальдегида **1** с мочевиной и тиомочевиной.

Выявлено, что в условиях кипячения в ледяной уксусной кислоте взаимодействие 2-амино-4-оксо-4H-хромен-3-карбальдегида **1** с мочевиной не представляется возможным, что можно объяснить, вероятно, дезактивацией азакомпоненты в кислой среде.





Использование в рассматриваемой реакции тиомочевины приводит к (2-гидрокси-фенил)(6-имино-2-меркапто-1,6-дигидрокси-пиримидин-5-ил)метанону **3**. Замещенный иминопиримидинтион **3** возникает вследствие нуклеофильного присоединения реагента к карбонильному атому углерода альдегидной функции с образованием имина, претерпевающего термическую дециклизацию хроменового фрагмента и дальнейшую циклизацию в конечный продукт **3**, существующий, на основании данных ЯМР ^1H спектроскопии, в растворе ацетона $-d_6$ в трех таутомерных формах **3 а–с**.

Так, в ЯМР ^1H спектре (2-гидрокси-фенил)(6-имино-2-меркапто-1,6-дигидрокси-пиримидин-5-ил)метанона **3**, зарегистрированном в ацетоне- d_6 , отмечен синглет винильного протона при 7.74 м.д., синглет протона фенольной гидроксильной группы при 3.74 м.д. Последний позволяет предполагать дециклизацию $4H$ -хроменового фрагмента. О возможности имин-аминной и тион-ентиольной таутомерии свидетельствует наличие ряда слабых сигналов, а именно синглетов протонов двух NH-тиоамидных групп при 8.44 м.д. и 10.09 м.д., синглетов иминной и первичной аминогрупп при 9.44 м.д. и 9.84 м.д. соответственно и синглета протона тиольной группы при 10.19 м.д., свидетельствующих о существовании трех таутомеров **3а**, **3б**, **3с**. Мультиплет четырех ароматических протонов отмечен в области 7.35–8.13 м.д.

Таким образом, выявлено, что реакция 2-амино-4-оксо- $4H$ -хромен-3-карбальдегида **1**

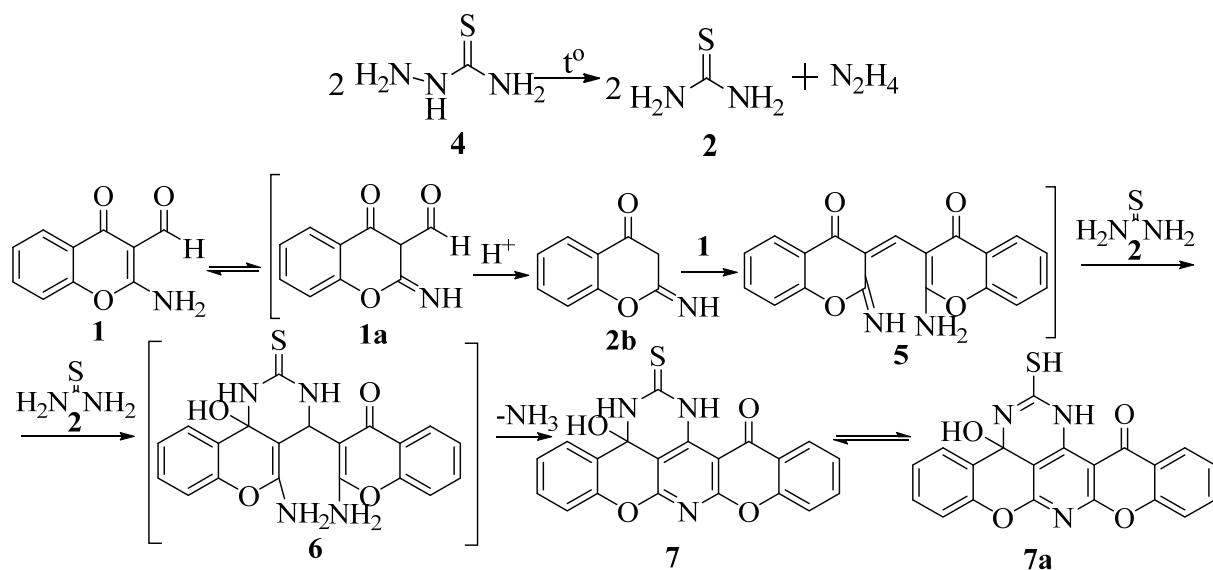
с тиокарбамидом может применяться в синтезе функционализированных замещенных пиримидинтионов.

Имеются работы по исследованию поведения 2-амино-4-оксо- $4H$ -хромен-3-карбальдегида **1** в присутствии (тио)семикарбазидов. Так, авторами [10] осуществлен синтез хромено[2,3-с]пирозол-4-($1H$)-она при кипячении реактивов в этаноле.

Нами осуществлены реакции 2-амино-4-оксо- $4H$ -хромен-3-карбальдегида **1** с семикарбазидом и его тиоаналогом в условиях кипячения в ледяной уксусной кислоте. Установлено, что в выбранных условиях 2-амино-4-оксо- $4H$ -хромен-3-карбальдегид **1** в реакцию с семикарбазидом не вступает.

Превращение эквимольных количеств 2-амино-4-оксо- $4H$ -хромен-3-карбальдегида **1** и тиосемикарбазида в рассмотренных условиях позволяет получить сложнопостроенную гибридную систему 3а-гидрокси-2-тиоксо-3,3а-дигидро- $1H$ -8,10-диокса-1,3,9-триазабензо[fg]-пентацен-15($2H$)-он **7**.

Вероятно, первоначально 2-амино-4-оксо- $4H$ -хромен-3-карбальдегид **1** в таутомерной форме **1b** подвергается в среде ледяной уксусной кислоты деформилированию и вступает в реакцию Кневенагеля со второй молекулой субстрата **1** до 2-амино-3-((2-имино-4-оксохромен-3-илиден)метил)- $4H$ -хромен-4-она **5** [11]. Последний в дальнейшем претерпевает взаимодействие с тиомочевинной **2** – продуктом термического разложения тиосемикарбазида **4** [12] с замыканием в пиридиновый цикл, образуя конечный продукт **7**.



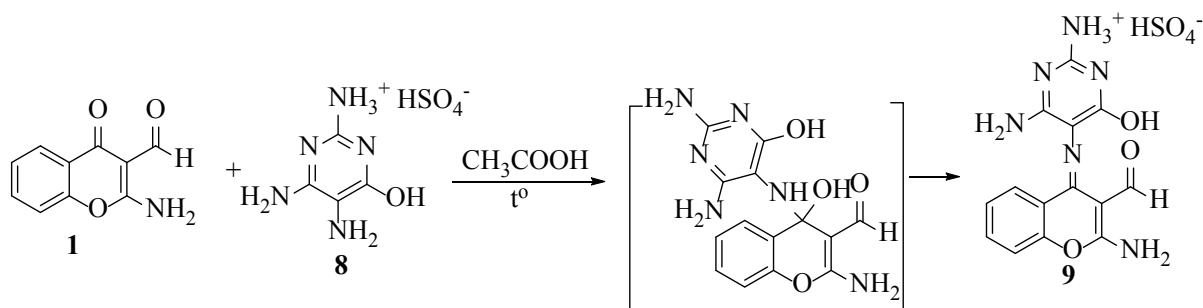


В ЯМР ^1H спектре 3а-гидрокси-2-тиоксо-3,3а-дигидро-1H-8,10-диокса-1,3,9-триазабензо[fg]-пентацен-15(2H)-она **7**, зафиксированного в ацетоне- d_6 , присутствуют сигналы ароматических протонов в области 7.37–7.97 м.д., синглет протона гидроксильной группы при 2.48 м.д., два синглета протонов тиоамидных групп при 8.47 и 8.90 м.д., синглет протона тиольной группы при 11.05 м.д., присутствие которого объясняется существованием продукта **7** в виде равновесной смеси двух таутомерных форм **7** и **7а**.

Таким образом, в ходе исследованных превращений получены гибридные системы, содержащие меркаптопиримидиновый фрагмент, сочетающийся с фармакофорными хро-

мен(он)овыми и пиридиновыми гетероциклами.

Нами установлено, что введение в качестве полиазануклеофила гетероароматического 2,5,6-триаминопиримидин-4-ола **8** в аналогичных условиях позволяет задействовать альтернативный реакционный центр молекулы субстрата **1** и провести реакцию как нуклеофильное замещение по кетонной функции с образованием гидросульфата 4-амино-5-((2-амино-3-формил-4H-хромен-4-илиден)-амино)-6-гидрокси-пиримидин-2-аммония **9**, сохраняющего в своей структуре высокоактивные альдегидную и аминогруппы. Также следует отметить ионный характер продукта **9**, что, как известно, значительно повышает биодоступность вещества.



Строение соединения **9** подтверждено с привлечением ЯМР ^1H и HSQC спектроскопии. Так, в ЯМР ^1H спектре, зафиксированном в ацетоне- d_6 , наблюдаются сигналы ароматических протонов в диапазоне 6.40–8.33 м.д., три синглета протонов аминогрупп при 9.11, 9.57 и 9.91 м.д. Уширение наиболее слабopольного сигнала, наряду с появлением уширенного синглета одного протона при 13.56 м.д., соответствующего протону гидросульфат иона, подтверждает ионный характер образующегося продукта. Синглет протона альдегидной группы отмечен при 10.05 м.д., что подтверждается его корреляцией в HSQC спектре в виде характеристичного кросс-пика 10.05/188.2 м.д., соответствующего протону формильной группы.

Таким образом, в зависимости от выбранного реагента 2-амино-4-оксо-4H-хромен-3-карбальдегид **1** способен реагировать как по формильной группе в случае тиомочевины, по альдегидной и кетонной функциям в случае тиосемикарбазида и по кетонной группе в реакции с полизамещенным нуклеофильным реагентом 2,5,6-триаминопиримидин-4-олом. Отмечено раскрытие γ -лактонового фрагмента в кислой среде.

Список литературы

1. Miao H., Yang Z. Regiospecific carbonylative annulation of iodophenol acetates and acetylenes to construct the flavones by a new catalyst of palladium–thiourea–dppp complex // *Organic Letters*. 2000. Vol. 2, № 12. P. 1765–1768. DOI: 10.1021/ol000087t
2. Lyckander I. M. Lipophilic flavonoids from *Orthosiphon spicatus* as in-hibitors of 15-lipoxygenase // *Acta Pharmaceutica Nordica*. 1992. Vol. 4, № 3. P. 159–166.
3. Malterud K. E. Inhibitors of 15-lipoxygenase from orange peel // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2000. Vol. 48, № 11. P. 5576–5580. DOI: 10.1021/jf000613v
4. Denis L., Morton M. S., Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease // *European Urology*. 1999. Vol. 35, № 5–6. P. 377–387.
5. Gabor M. Anti-inflammatory and anti-allergic properties of flavonoids // *Progress in Clinical and Biological Research*. 1986. Vol. 213. P. 471.
6. Desideri N., Mastromarino P., Conti C. Synthesis and evaluation of antirhinovirus activity of 3-hydroxy and 3-methoxy 2-styrylchromones // *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*. 2003. Vol. 14, № 4. P. 195–203.
7. Marder M. Detection of benzodiazepine receptor ligands in small libraries of flavone derivatives synthesized by solution phase combinatorial chemistry // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1998. Vol. 249, № 2. P. 481–485. DOI: 10.1006/bbrc.1998.9146



- Gomes A. Synthesis and antioxidant properties of new chromone derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2009. Vol. 17, № 20. P. 7218–7226. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.08.056
- Saloutin V. I. Novel fluorinated chromones // *Journal of Fluorine Chemistry*. 1993. Vol. 65, № 1–2. P. 37–41. DOI: 10.1016/S0022-1139(00)80470-4
- Ibrahim M. A., El-Mahdy K. M. Synthesis and antimicrobial activity of some new heterocyclic Schiff bases derived from 2-amino-3-formylchromone // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. 2009. Vol. 184, № 11. P. 2945–2958. DOI: 10.1080/10426500802625594
- Fitton A. O. Conversion of 3-formylchromones into pyrrole and thiophene derivatives // *Synthesis*. 1977. Vol. 1977, № 2. P. 133–135.
- Achaiah G., Jayamma Y., Reddy V. M. Synthesis and biological evaluation of 2-[3-aryl-4 (3H)-quinazolinon-2yl] pyrrolino [5, 4-b] 2, 3-dihydro-4H-[1]-benzopyran-4-ones // *Ind. J. Heterocycl. Chem.* 1991. Vol. 1. P. 39–42.

Образец для цитирования:

Иванова А. Л., Каневская И. В., Ибрагимова Д. Н., Федотова О. В. 2-амино-3-формилхромен-4-он как «соединение-платформа» в синтезе гибридных систем под действием N-нуклеофилов // *Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология*. 2019. Т. 19, вып. 3. С. 284–288. DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-3-284-288>

2-amino-3-formylchromen-4-one as “Connection-platform” in the Synthesis of Hybrid Systems under the Action of N-Nucleophiles

A. L. Ivanova, I. V. Kanevskaya, D. N. Ibragimova, O. V. Fedotova

Aleksandra L. Ivanova, <https://orcid.org/0000-0003-1053-8499>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, aleksandrleonodovna@gmail.com

Irina V. Kanevskaya, <https://orcid.org/0000-0002-3981-8032>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, vasilkovano@mail.ru

Diana K. Ibragimova, <https://orcid.org/0000-0001-8196-7587>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, vasilkovano@mail.ru

Ol'ga V. Fedotova, <https://orcid.org/0000-0002-3657-3156>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, vasilkovano@mail.ru, inchem@info.sgu.ru

It has been shown that 4H-chromenone functionalized aldehyde group at position C₃ are capable to form hybrid systems which are in addition to their availability chromenone pyridine, pyrimidine rings. Acidic environment gives the opening of the γ -lactone fragment. The possibility of deactivation of the aldehyde group with subsequent deformation has been shown.

Keywords: 4H-chromenones, hybrid systems, γ -lactones, 2-amino-4-oxo-4H-chromen-3-carbaldehyde, N-nucleophiles.

References

- Miao H., Yang Z. Regiospecific carbonylative annulation of iodophenol acetates and acetylenes to construct the flavones by a new catalyst of palladium–thiourea–dppp complex. *Organic Letters*, 2000, vol. 2, no. 12, pp. 1765–1768. DOI: 10.1021/ol000087t
- Lyckander I. M. Lipophilic flavonoids from *Orthosiphon spicatus* as in-hibitors of 15-lipoxygenase. *Acta Pharmaceutica Nordica*, 1992, vol. 4, no. 3, pp. 159–166.
- Malterud K. E. Inhibitors of 15-lipoxygenase from orange peel. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2000, vol. 48, no. 11, pp. 5576–5580. DOI: 10.1021/jf000613v
- Denis L., Morton M. S., Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *European Urology*, 1999, vol. 35, no. 5–6, pp. 377–387.
- Gabor M. Anti-inflammatory and anti-allergic properties of flavonoids. *Progress in Clinical and Biological Research*, 1986, vol. 213, pp. 471.
- Desideri N., Mastromarino P., Conti C. Synthesis and evaluation of antirhinovirus activity of 3-hydroxy and 3-methoxy 2-styrylchromones. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 2003, vol. 14, no. 4, pp. 195–203.
- Marder M. Detection of benzodiazepine receptor ligands in small libraries of flavone derivatives synthesized by solution phase combinatorial chemistry. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1998, vol. 249, no. 2, pp. 481–485. DOI: 10.1006/bbrc.1998.9146
- Gomes A. Synthesis and antioxidant properties of new chromone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2009, vol. 17, no. 20, pp. 7218–7226. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.08.056
- Saloutin V. I. Novel fluorinated chromones. *Journal of Fluorine Chemistry*, 1993, vol. 65, no. 1–2, pp. 37–41. DOI: 10.1016/S0022-1139(00)80470-4
- Ibrahim M. A., El-Mahdy K. M. Synthesis and antimicrobial activity of some new heterocyclic Schiff bases derived from 2-amino-3-formylchromone. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 2009, vol. 184, no. 11, pp. 2945–2958. DOI: 10.1080/10426500802625594
- Fitton A. O. Conversion of 3-formylchromones into pyrrole and thiophene derivatives. *Synthesis*, 1977, vol. 1977, no. 2, pp. 133–135.
- Achaiah G., Jayamma Y., Reddy V. M. Synthesis and biological evaluation of 2-[3-aryl-4 (3H)-quinazolinon-2yl] pyrrolino [5, 4-b] 2, 3-dihydro-4H-[1]-benzopyran-4-ones. *Ind. J. Heterocycl. Chem.*, 1991, vol. 1, pp. 39–42.

Cite this article as:

Ivanova A. L., Kanevskaya I. V., Ibragimova D. N., Fedotova O. V. 2-amino-3-formylchromen-4-one as “Connection-platform” in the Synthesis of Hybrid Systems under the Action of N-nucleophiles. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2019, vol. 19, iss. 3, pp. 284–288 (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-3-284-288>