

УДК 547.814.1

О.А. Мажукина, А.А. Шкель, О.В. Федотова

**ПИРАНОХРОМЕНОНЫ, СОЛИ ХРОМЕНОНТИОПИРИЛИЯ.
ПЕРСПЕКТИВЫ СИНТЕЗА**

Ольга Анатольевна Мажукина, Андрей Анатальевич Шкель (✉), Ольга Васильевна Федотова
Кафедра органической и биоорганической химии, Институт химии, Саратовский государственный
университет им. Н.Г. Чернышевского, ул. Астраханская, 83, Саратов, Российская Федерация, 410012
E-mail: inchem@info.sgu.ru (✉), ee1402@mail.ru

Изучены реакции пропанонилхроменонов с кислотами протонного и апротонного характера. Методом ЯМР ^1H спектроскопии показана возможность ароматизации 4H-тиопиранового фрагмента в тиопиранохромен-2-онах до солеобразных конденсированных систем – перхлоратов (трифторацетатов) хроменонтиопирилия.

Ключевые слова: пропанонилхроменоны, (тио)пиранохроменоны, соль хроменонтиопирилия, гетероциклизация, ароматизация

О.А. Mazhukina, A.A. Shkel, O.V. Fedotova

Olga A. Mazhukina, Andreiy A. Shkel (✉), Olga V. Fedotova
Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Institute of Chemistry, Saratov State University, Astrakhan-
skaya str., 83, Saratov, Russia, 410012
E-mail: inchem@info.sgu.ru (✉), ee1402@mail.ru

**PYRANOCHROMENES, THIOPYRANOCHROMENILUM SALTS.
PERSPECTIVES OF SYNTHESIS**

The reactions of propanonilchromenes with protonic and aprotic acids were investigated. The possibility of aromatisation of thiopyranochromen-2-ones' 4H-thiopyranic fragment was demonstrated using NMR ^1H spectroscopy method in time and new chromenothiopyrilium perchlorates (thriftoracetates) were discovered.

Key words: propanonilchromenes, (thio)pyranochromenones, chromenothiopyrilium salt, heterocyclization, aromatization

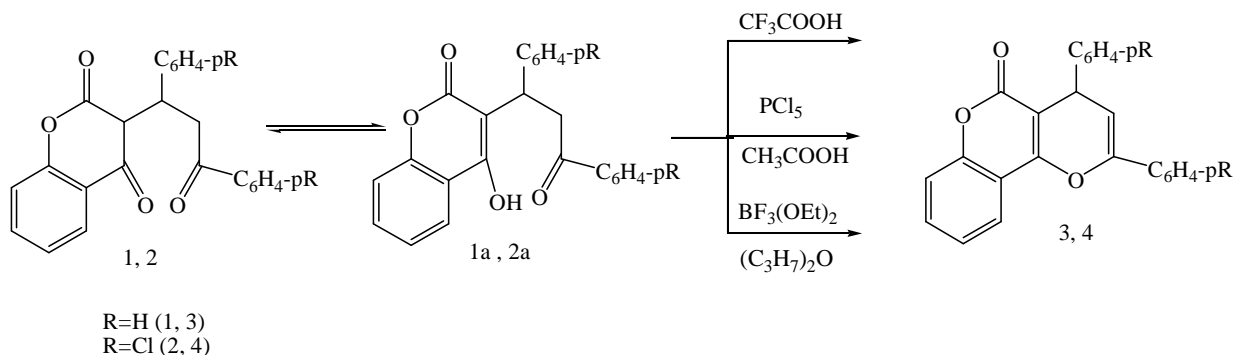
Соединения, содержащие в своем составе 2H-хромен-2-оновый фрагмент, обладают широким спектром биологической активности [1, 2], используются как лекарственные препараты [3], метки для биологических исследований [4], флуоресцентные зонды, обладающие собственной флуоресценцией [5], и являются перспективными объектами для химической модификации. Однако

до наших исследований не удавалось практически осуществить синтез гетероароматических солей на основе 3-замещенных хромен-2-онов, хотя известно, что они легко могут быть получены на основе карбоциклических (оксо)1,5-дикетонов и их биологическая активность выше, чем у соответствующих аннелированных гидрохроменов и тиохроменов [6]. В связи с этим, поиск путей син-

теза солей новых гетеросистем является актуальной проблемой современной химии гетероциклических соединений.

Нами впервые была предпринята попытка получения трифторацетатов хромопирилия на основе пропанонилхромен-2,4-дионов 1, 2, существующих в енольных формах - 4-гидрокси-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)-2Н-хромен-2-она (1а) и

4-гидрокси-3-(3-оксо-1,3-ди(4-хлорфенил)пропил)-2Н-хромен-2-она (2а) [7, 8]. Найдено, что при действии на оксосоединения 1а, 2а трифторуксусной кислоты образование солей не наблюдается. Реакция останавливается на стадии формирования 2,4-дифенил-4Н-пирано[1,2-с]хромен-5-она (3) и 2,4-ди(4-хлорфенил)-4Н-пирано[1,2-с]хромен-5-она (4).

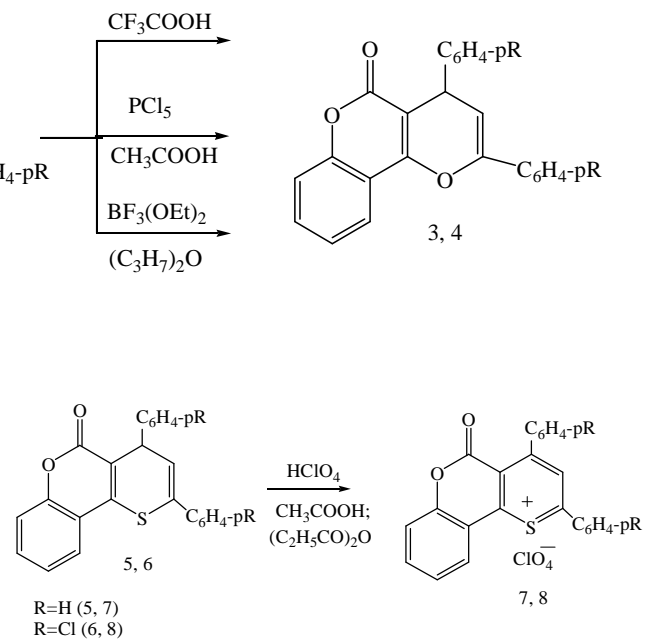


Аналогичная картина наблюдается при действии на субстраты 1а, 2а пентахлорида фосфора (как кислоты Льюиса) в уксусной кислоте и эфира трифтористого бора как в уксусной кислоте, так и в диизопропиловом эфире. Выходы продуктов составляют от 30 до 75%.

ЯМР ^1H спектры пиранохроменов 3, 4 характеризуются дублетами метинового и винильного протонов при 4,70, 4,66 м.д. ($J = 4$ Гц) и 5,83, 5,76 м.д. ($J = 4$ Гц) соответственно. Мультиплет ароматических протонов проявляется в области 7,20-8,02 м.д.

Для активации реакции ароматизации, одним из результатов которой могли явиться желаемые гетероциклические соли, в реакционную смесь был введен акцептор гидрид-иона (бензильденацетофенон). Однако это не привело к сольобразованию, что может быть объяснено устойчивостью возникающих пиранохромен-2-онов вследствие наличия сопряжения в гетеросистеме.

Известно, что сернистые конденсированные аналоги пиранов – гидротиохромены образуют соли легче [9, 10]. В связи с этим, в реакцию с хлорной кислотой были введены 2,4-дифенил-, 2,4-ди(4-хлорфенил)-4Н-тиопирано[1,2-с]хромен-5-оны (5, 6), которые возникают в реакции пропанонилхромен-2-онов (1, 2) с сульфидом цинка в кислой среде в условиях «in situ» [7]. При кипячении выделены перхлораты 5-оксо-2,4-дифенил- и 5-оксо-2,4-ди(4-хлорфенил)-5Н-хромено[3,2-с]-тиопиран-1-илия (7, 8) с выходом 65 и 68% соответственно. Этого не наблюдалось при введении в реакцию в аналогичных условиях кислородного аналога 4.



Под действием кислорода воздуха в кислой среде, вероятно, происходит окисление по метиновому атому углерода с образованием интермедиатов – гидроперекисей, при дальнейшем распаде которых получают соли, что подтверждается отсутствием дублетов исходных соединений в ЯМР ^1H спектрах продуктов, записанных в ДМСО- d_6 (рис. 1, аналогично для соединения 7). Гидротиопиранохроменого продукта в реакционной среде не наблюдалось, что в определенной степени исключает образование тиопирилиевого катиона по механизму диспропорционирования, свойственного такого рода гетероциклическим соединениям.

В ИК спектре перхлоратов 5-оксо-2,4-дифенил-, 5-оксо-2,4-ди(4-хлорфенил)-5Н-хромено[3,2-с]-тиопиран-1-илия (7, 8) обнаружены полосы поглощения, отвечающие валентным колебаниям лактонных групп, в интервале частот 1810-1785 cm^{-1} , простой тиоэфирной связи при 659-642 cm^{-1} .

Согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии (CDCl_3) солей 7, 8 мультиплет ароматических протонов отмечен в области 7,21-8,08 м.д. Точнее отнести сигналы спектров соответствующим протонам молекул не представляется возможным, так как вследствие наличия сложной сопряженной ароматической системы происходит наложение

пиков, затрудняющее определение их мультиплетности, однако интегральная интенсивность мультиплетов в данной области указывает на то, что в соединении отсутствуют неароматические протоны, что позволяет судить о возникновении соли именно такого типа и об отсутствии других примесей.

Учитывая возможность участия кислорода воздуха в формировании солеобразных систем типа 7, 8, реакция для тиопиранохроменона 6 в CF_3COOD была проведена нами непосредственно в ампуле спектрометра, где доступ кислорода воздуха ограничен, но не исключен. За ходом превращения следили, периодически снимая ЯМР ^1H спектры с реакционной среды.

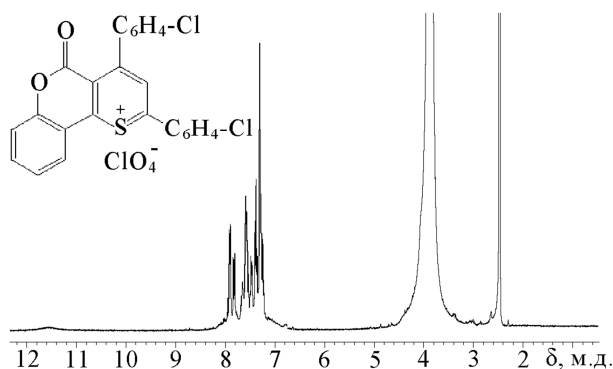
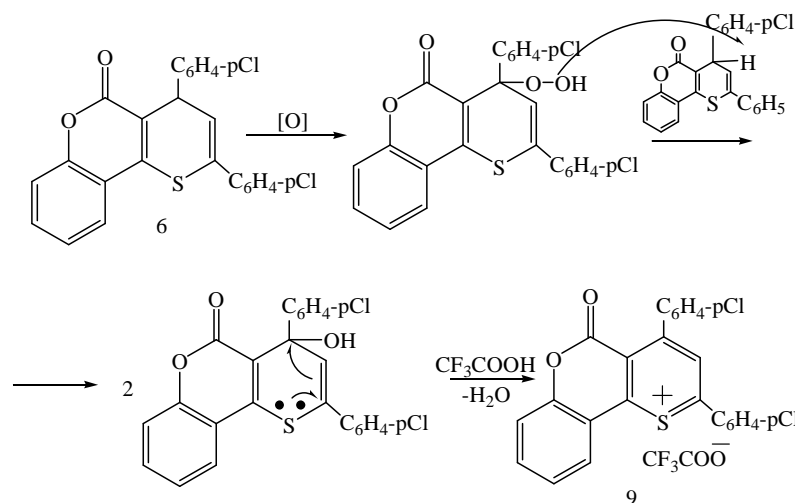


Рис. 1. ЯМР ^1H спектр перхлората 5-оксо-2,4-ди(4-хлорфенил)-5Н-хромено[3,2-с]тиопиран-1-илия (8) (DMSO-d_6)
Fig. 1. NMR ^1H spectrum of perchlorate of 5-oxo-2,4-di(4-chlorophenyl)-5N-chromeno[3,2-c] thiopyrane-1-ile (8) (DMSO-d_6)

Полное преобразование исходного субстрата 6 в соль 9 наблюдалось через 72 ч, что фиксировалось по исчезновению дублетов метинового и винильного протонов тиопиранового фрагмента (рис. 2, 3). Сигнал атома H^3 попадает в область ароматических протонов, сливаясь с ними.

На накопление сигнала, необходимого для снятия спектров ЯМР ^{13}C , потребовалось значительное время, в ходе которого состав реакционной смеси существенно изменился, в связи с этим данный метод исследования во времени не применялся.

При проведении данного эксперимента в ампуле спектрометра в инертной атмосфере (после продувания азотом) через указанное время изменений в среде не наблюдается, что также дает

основание полагать о влиянии кислорода воздуха, растворенного в кислоте на процесс ароматизации субстратов.

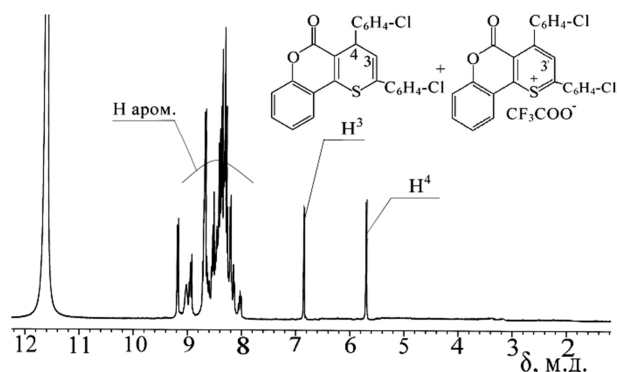


Рис. 2. ЯМР ^1H спектр интермедиатов реакции 2,4-ди(4-хлорфенил)-4Н-тиопирано[1,2-с]хромен-5-она (6) и трифторацетата 5-оксо-2,4-ди(4-хлорфенил)-5Н-хромено[3,2-с]тиопиран-1-илия (9) в CF_3COOD
Fig. 2. NMR ^1H spectrum of intermediates of reaction of 2,4-di(4-chlorophenyl)-4N-thiopyrano[1,2-c]chromene-5 one (6) and trifluoroacetate of 5-oxo-2,4-di(4-chlorophenyl)-5N-chromeno[3,2-c] thiopyrane-1-ile (9) in CF_3COOD

При кипячении тиопиранохромен-2-она 6 с трифторуксусной кислотой наблюдалась иная картина. Контроль за ходом процесса солеобразования осуществлялся по ТСХ. Установлено, что с первой же минуты возникает соль, о чем свидетельствует ярко-желтое пятно на старте хроматограммы. Пятно, соответствующее исходному соединению ($R_f(5) 0,30$), также присутствует. Через

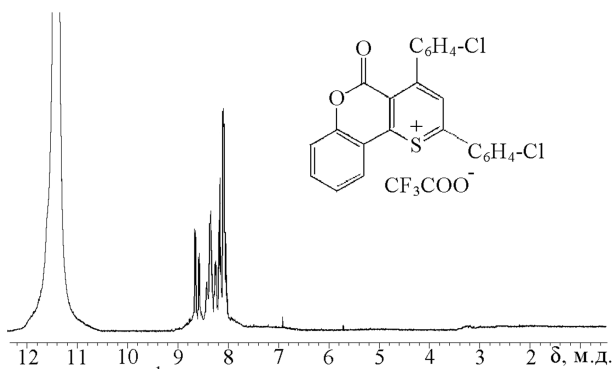


Рис. 3. ЯМР ^1H спектр трифторацетата 5-оксо-2,4-ди(4-хлорфенил)-5Н-хромено[3,2-с]тиопиран-1-илия (9) в CF_3COOD

Fig. 3. NMR ^1H spectrum of trifluoroacetate of 5-oxo-2,4-di(4-chlorophenyl)-5N-chromeno[3,2-c] thiopyrane-1-ile (9) in CF_3COOD

5 ч интенсивность окрашивания пятна соли усиливается, а исходного соединения – уменьшается. Через 24 ч картина ТСХ не меняется, а через 48 ч наблюдается пиранохроменон 4, который выделяется из реакционной среды в индивидуальном состоянии и по температуре плавления и данным элементного анализа соответствует образцу, полученному в вышерассмотренных условиях. Вероятно, на ход данной реакции также влияет кислород воздуха, разлагая фиксируемую хроматографически соль до пиранохромена 4.

Таким образом, экспериментальным и спектральным путем обнаружена возможность ароматизации тиопиранохромен-2-онов и показана роль кислорода воздуха в этом процессе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Varian 400 при температуре 25 °С (400 МГц). Внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ проводили на программно-аппаратном анализаторе Vario Micro Cube. Температуры плавления определены капиллярным методом. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент – гексан-эфир-ацетон, 3:1:1, проявитель – пары йода.

Исходные вещества 1а, 2а получали на основе 4-гидроксихромен-2-она и бензилиденацетофенонов в среде этилового спирта при нагревании (78-79°С) по модифицированной нами методике [11] с использованием пиперидина в качестве катализатора, синтез соединения 4 описан в [7].

2,4-Дифенил-4Н-пирано[1,2-с]хромен-5-он (3) и 2,4-ди(4-хлорфенил)-4Н-пирано[1,2-с]хромен-5-он (4)

А. Оксосоединения 1а, 2а (5,7 ммоль) перемешивают до растворения в 20 мл трифторуксусной кислоты при комнатной температуре до

полного исчезновения исходного вещества. Отделяют выпавшие светло-желтые кристаллы, сушат. Выход продукта 3 – 1.68 г (91%). $T_{\text{пл.}}$ 170-171 °С (табл. 1). Выход продукта 4 – 2.20 г (89%) $T_{\text{пл.}}$ 224-225 °С [7].

Таблица 1

Физико-химические характеристики соединения 3

Table 1. Physical-chemical properties of compound 3

№	Найдено, %		ИК спектр, cm^{-1}	ЯМР ^1H спектр, δ , м.д. (CDCl_3)
	Вычислено, %	С		
3	81,12	4,58	1705-1715 (C=O лакт.)	4,70, (д., 1Н, СН J=4 Гц)
	81,46	4,27	1615-1625, 1640-1645 (C=C)	5,83 (д., 1Н, СН J=4Гц) 7,20-8,02 (м., 12Н, СН аром.)

В. Оксосоединения 1а, 2а (3,7 ммоль) перемешивают до растворения в 20 мл ледяной уксусной кислоты. При 30 °С добавляют 9 мл (4,0 ммоль) эфира трифтористого бора. Перемешивают до полного исчезновения исходного вещества. Выпавшие светло-желтые кристаллы отделяют, промывают до нейтральной реакции водой, сушат. Выход продукта 3 – 0,61 г (60%), Выход продукта 4 – 0,57 г (40%).

С. Аналогично проводят реакцию в диизопропиловом эфире. Выход продуктов 3 и 4 – 30 и 41% соответственно.

Д. Оксосоединения 1а, 2а (2,1 ммоль) перемешивают до растворения в 20 мл ледяной уксусной кислоты. Добавляют 1 г (4,8 ммоль) пентахлорида фосфора. Выход продуктов 3 и 4 – 70 и 75% соответственно.

Перхлорат 5-оксо-2,4-дифенил-5Н-тиопирано[3,2-с]хромен-1-илия (7)

В плоскодонную колбу добавляют 15 мл ледяной уксусной кислоты и 8 мл пропионового ангидрида. Растворяют при перемешивании на магнитной мешалке 0,88 г (2,40 ммоль) тиопиранохромен-2-она 5. Добавляют 0,60 мл (3,60 ммоль) хлорной кислоты (72%) и перемешивают при нагревании (70-80 °С) до окончания реакции. Контроль за ходом реакции проводят по ТСХ. Выход перхлората 7 составляет 0,72 г (65%) $T_{\text{пл.}}$ 252-253 °С (табл. 2).

Перхлорат 5-оксо-2,4-ди(4-хлорфенил)-5Н-тиопирано[3,2-с]хромен-1-илия (8)

Синтез проводят по аналогичной методике с использованием 1,05 г (2,40 ммоль) тиопиранохромен-2-она 6 и 0,60 мл (3,60 ммоль) хлорной кислоты (72%). Выход перхлората 8 составляет 0,88 г (68%) $T_{\text{пл.}}$ 257-258 °С (табл. 2).

Таблица 2

Физико-химические характеристики соединений 7, 8
Table 2. Physical-chemical properties of compounds 7, 8

№	Найдено, % Вычислено, %				ИК спектр, см ⁻¹	ЯМР ¹ H спектр, δ, м.д. (CDCl ₃)
	C	H	Cl	S		
7	<u>61,59</u> 61,74	<u>3,35</u> 3,24	<u>7,80</u> 7,59	<u>6,70</u> 6,87	1810 (C=O лакт.) 656-645 (C-S-C)	7,21- 8,08 (м, 15H, CH аром)

8	<u>53,66</u> 53,80	<u>2,80</u> 2,45	<u>19,78</u> 19,85	<u>5,76</u> 5,98	1785 (C=O лакт.) 560-570 (C-Cl) 659-642 (C-S-C)	7,34-7,97 (м, 13H, CH аром)
---	-----------------------	---------------------	-----------------------	---------------------	--	-----------------------------------

Результаты работы получены при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16-03-00730).

ЛИТЕРАТУРА

1. **Лакин К.М., Смирнова Т.В., Вишнякова Г.В.** // Хим. фарм. журн. 1989. Т. 23. № 10. С. 1212-1217.
2. **Евстигнеева Р.П., Воков И.М., Чудинова В.В.** // Биолг. мембраны. 1998. Т. 15. № 12. С. 119-136.
3. **Al-Soud Y.U., Al-Masoudi I.A., Saeed B.** // ХГС. 2006. Т. 41. № 5. С. 669-676.
4. **Хиля В.П., Шаблыкни О.В., Ищенко В.В.** Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов / Под ред. Карцева В.Г. М.: IBS PRESS. 2003. Т. 2. С. 518-533.
5. **Птицкая С.А., Парашенко И.И., Мажукина О.А., Смирнова Т.Д.** // Современ. проблемы теоретич. и эксперимент. химии. Межвуз. сборник науч. трудов IX Всерос. конф. мол. ученых с международ. участием. Саратов: КУБиК. 2011. С. 135-137.
6. **Куликова Л.К., Харченко В.Г., Кривенько А.П., Федотова О.В., Кравцова Г.К.** // Хим. фарм. журн. 1982. Т. 16. № 5. С. 545-547.
7. **Шкель А.А., Мажукина О.А., Федотова О.В.** // ХГС. 2011. № 5. С. 789-791.
8. **Mazhukina O., Monakhova Y., Kolesnikova S., Mushtakova S., Fedotova O.** // J. Mat. Sci. Eng. 2012. B 2 (10). P. 505-512.
9. **Degani J., Fochi R., Vincenti C.** // Tetrah. Lett. 1963. N 18. P. 1667-1670.
10. **Харченко В.Г., Чалая С.Н.** // ЖОрХ. 1975. Т. 11. № 5. С. 1540-1544.
11. **Jkawa J., Stahmann R., Link S.** // J. Am. Chem. Soc. 1944. V. 66. N 3. P. 902-906.

REFERENCES

1. **Lakin K.M., Smirnova T.V., Vishnyakova G.V.** // Pharm. Chem. J. 1989. V. 23. N 10. P. 824-826.
2. **Yevstigneyeva R.P., Vokov I.M., Chudinova V.V.** // Biochemistry (Moscow) Supplement. Series A: Membrane and Cell Biology. 1998. V. 15. N 12. P. 119-136.
3. **Al-Soud Y.U., Al-Masoudi I.A., Saeed B.** // Chem. Heterocycl. Compd. 2006. V. 41. N 5. С. 583-590.
4. **Khilia V.P., Shablykina O.V., Ishchenko V.V.** Selected methods of synthesis and modification of heterocycles / Kartsev V.G. M.: IBS PRESS. 2003. V. 2. P. 518-533 (in Russian).
5. **Ptitskaya S.A., Parashchenko I.I., Mazhukina O.A., Smirnova T.D.** // Modern problems of theoretical and experimental chemistry. Higher school collected papers of IX All-Russian conference of young scientists with international participation. Saratov: KUBK. 2011. С. 135-137 (in Russian).
6. **Kulikova L.K., Kharchenko V.G., Kriven'ko A.P., Fedotova O.V., Kravtsova G.K.** // Pharm. Chem. J. 1982. V. 16. N 5. P. 545-547.
7. **Shkel A.A., Grigoryeva O.A., Fedotova O.V.** // Chem. Heterocycl. Compd. 2011. V. 46. N 12. P. 1509-1511.
8. **Mazhukina O., Monakhova Y., Kolesnikova S., Mushtakova S., Fedotova O.** // J. Mat. Sci. Eng. 2012. B 2 (10). P. 505-512.
9. **Degani J., Fochi R., Vincenti C.** // Tetrah. Lett. 1963. N 18. P. 1667-1670.
10. **Kharchenko V.G., Chalaya S.N.** // Zhurn Org. Khimii 1975. V. 11. N 5. С. 1540-1544 (in Russian).
11. **Jkawa J., Stahmann R., Link S.** // J. Am. Chem. Soc. 1944. V. 66. N 3. P. 902-906.

Поступила в редакцию 12.05.2014

Принята к печати 01.03.2016