ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2019, том 55, № 8, с. 1287–1290

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.659.1:547.815

СИНТЕЗ ГИБРИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ 2-(4-КАРБОКСИБЕНЗИЛИДЕН)-3,4-ДИГИДРОНАФТАЛЕН-1(2*H*)-ОНОВ

© 2019 г. А. Л. Иванова*, И. В. Каневская, О. В. Федотова

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», Институт химии, 410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская 83
**e-mail: aleksandraleonodovna@gmail.com*

Поступила в редакцию 24 января 2019 г.
После доработки 1 апреля 2019 г.
Принята к публикации 12 апреля 2019 г.

На основе 2-(4-карбоксибензилиден)-3,4-дигидронафтален-1(2*H*)-она и 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2*H*-хромен-2-она в присутствии азотистого основания (пиперидина, триэтиламина или пиридина) впервые осуществлен синтез гибридных систем, содержащих фармакофорные фрагменты реагирующих веществ. Схема образования включает конденсированную дигидропирановую структуру, которая в результате ароматизации переходит в соль бензодигидрохромилия под действием хлороводородной кислоты. Процесс может сопровождаться конкурентным присоединением азануклеофила по двойной связи халкона.

Ключевые слова: арилидентетрагидронафталинон, ацетоацетилхроменон, гибридные системы, хроменоксантенон, соль бензодигидрохромилия.

DOI: 10.1134/S0514749219080184

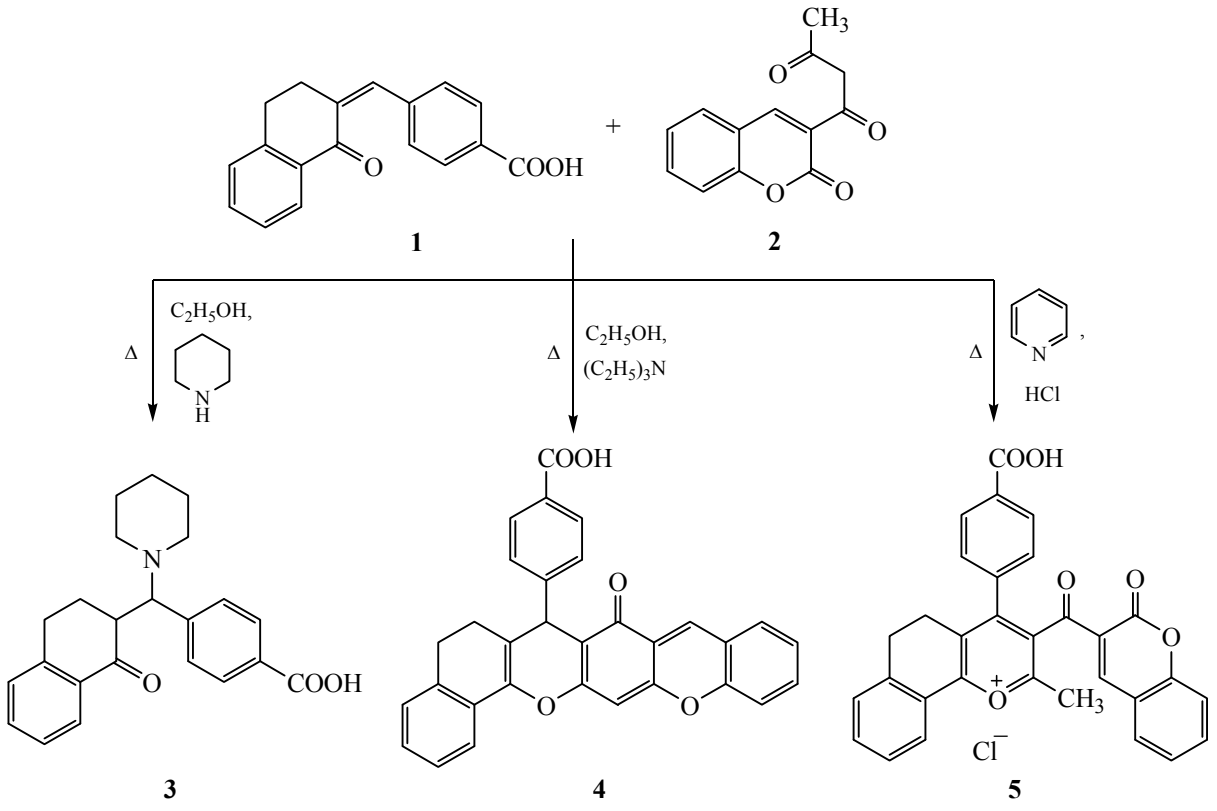
Как известно, гибридные молекулы – это системы с 2 или более фармакофорными фрагментами, обладающими в ряде случаев различными фармакологическими свойствами, что способствует расширению спектра их применения, снижению резистентности к ним [1]. При этом различные функциональные части гибрида могут действовать как на одну биологическую мишень, так и на разные.

α,β-Непредельные кетоны (халконы) являются интермедиатами на пути биосинтеза большой и широко распространенной группы растительных компонентов [2]. В структуру большинства из них входит 4*H*-(бензо)пирановый фрагмент, обуславливающий их антиоксидантные и противоопухолевые свойства [3, 4]. 2*H*-Изомеры последних – 2*H*-хромен-2-оны – также являются фармакофорными соединениями [5–7]. Построение гибридных систем на основе их структурных фрагментов явилось целью настоящей работы.

Нами впервые установлено, что взаимодействие 2-(4-карбоксибензилиден)-3,4-дигидронафтален-1-(2*H*)-она (**1**) с 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2*H*-хромен-2-оном (**2**) в присутствии пиперидина приводит к присоединению последнего к арилиденовому заместителю халкона **1** с образованием 4-[(1,2,3,4-тетрагидро-1-оксонафтален-2-ил)(пиперидин-1-ил)-метил]бензойной кислоты (**3**) с выходом 50%. (схема 1) Вследствие высокой нуклеофильности пиперидин, вероятно, конкурирует с введенным в реакцию Михаэля в качестве С-нуклеофила 3-замещенным 2*H*-хромен-2-оном (**2**) [8].

Использование в качестве основания триэтиламина, нуклеофильные свойства которого менее выражены, привело к выделению гибридной системы – 4-(8-оксо-5,6,7,8-тетрагидробензо[*h*]хромено[3,2-*b*]ксантен-7-ил)бензойной кислоты (**4**) с выходом 79%. При этом образующийся в ходе реакции интермедиат Михаэля претерпевает внутримолекулярные О-гетеро- и карбоциклизацию. Склонность к образованию полигетеросис-

Схема 1.



тем, характерная для соединения **2**, была выявлена нами ранее [9, 10].

При кипячении реагентов в присутствии слабого основания пиридина с последующей обработкой хлороводородной кислотой возникает хлорид 4-(4-карбоксифенил)-2-метил-3-(2-оксо-2*H*-хромен-3-карбонил)-5,6-дигидробензо[*h*]хромен-1-илия (**5**). Последний можно рассматривать как результат ароматизации 4*H*-бензогидрохроменового фрагмента продукта **4**, свойственной гидропирановым системам в присутствии сильных кислот [11, 12] и не сопровождающейся карбоциклизацией.

Строение гибридных систем **3**–**5** установлено по данным ЯМР ^{1}H, ^{13}C, HMBC спектроскопии. В спектре ЯМР ^{1}H продукта **3** по сравнению с таковым для субстрата **1** исчезает сигнал винильного протона арилиденового фрагмента в области 7.9–8.3 м.д. и появляются мультиплет при 3.16 м.д. и дублет при 5.36 м.д. (*J* 10 Гц), соответствующие метиновым протонам. Метиленовые протоны алицикла проявляются в виде двух мультиплетов при 2.95 и 3.13 м.д. Серия мультиплетов в сильном поле спектра ЯМР ^{1}H (1.2–1.7 м.д.), наряду с сигналами девяти sp^3-гибридных атомов углерода в спектре ЯМР ^{13}C в интервале 22.6–50.0 м.д., свидетельствует о наличии в структуре соединения **3** пиперидинового кольца.

В спектре ЯМР ^{1}H соединения **4** выявлены сигналы метиленовых групп алицикла в виде 2 мультиплетов при 2.94 и 3.03 м.д., синглет метинового протона при 5.72 м.д., синглеты винильных протонов карбоциклического и хроменового фрагментов при 6.00 и 7.99 м.д. Соответственно. Сигнал атома углерода карбонильной группы, обнаруженный в спектре ЯМР ^{13}C, коррелирует в HMBC спектре с протоном хроменового кольца в виде кросс-пика при 7.99/187.9 м.д.

Отсутствие карбоциклизации и образование ароматизированной солеобразной структуры **5** подтверждается присутствием в спектре ЯМР ^{1}H синглета трех протонов метильной группы при 2.23 м.д., исчезновением сигналов метинового и винильного протонов в области 5.72–6.00 м.д. при аналогичном положении остальных сигналов по сравнению с системой **4**.

Общая методика синтеза. К смеси 0.23 г (0.83 ммоль) халкона **1** и 0.2 г (0.83 ммоль) 3-замещенного 2*H*-хромен-2-она **2** добавляли

растворитель, 1 мл азотистого основания и кипятили. По окончании реакции смесь упаривали на воздухе, перекристаллизовывали, сушили.

4-((1,2,3,4-Тетрагидро-1-оксонафтален-2-ил)-(пиперидин-1-ил)метил)бензойная кислота (3). Смесь реагентов кипятили в этаноле в присутствии пиперидина. Время реакции 36 ч. Выход 0.15 г (50%), желтые кристаллы, т.пл. 166–167°C (пропан-2-ол). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.25 м (6H, $CH_{2пипер}$), 1.61 м (4H, $CH_{2пипер}$), 2.95 м (2H, CH_2), 3.13 м (2H, CH_2), 3.16 м (1H, CH), 5.36 д (1H, CH, *J* 10 Гц), 7.09–8.00 м (8H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.6 (C^4), 22,8 (C^3), 27.1 ($C^{3''}$), 27.3 ($C^{5''}$), 28.8 ($C^{4''}$), 38.9 (C^2), 44.4 ($C^{6''}$), 44.6 ($C^{2''}$), 50.0 (C^*), 127.0, 127.1, 128.1, 128.2, 129.3, 129.4, 133.2, 133.4, 135.9, 136.3, 137.8, 143.2 ($C_{аром}$), 173.0 (COOH), 187.8 (C=O). Найдено, %: C 75.69; H 6.79; N 3.93. $C_{23}H_{25}NO_3$. Вычислено, %: C 76.01; H 6.93; N 3.85.

4-(8-Оксо-5,6,7,8-тетрагидробензо[*h*]хромено-[3,2-*b*]ксантен-7-ил)бензойная кислота (4). Смесь реагентов кипятили в этаноле в присутствии триэтиламина. Время реакции 16 ч. Выход 0.30 г (73%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 174–175°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 2.94 м (2H, CH_2), 3.03 м (2H, CH_2), 5.72 с (1H, CH), 6.00 с (1H, $CH_{вин}$), 7.99 с (1H, $CH_{вин}$), 6.35–8.21 м (12H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 27.4 (C^6), 28.8 (C^5), 31.1 (C^7), 103.2 (C^{15}), 126.8, 127.4, 128.0, 129.7, 129.8, 130.1, 130.7, 130.9, 131.0, 131.2, 132.9, 133.5, 133.8, 135.3, 137.2, 139.2, 146.2, 146.3 ($C_{аром}$), 128.7 (C^{6a}), 132.6(C^9), 141.2 (C^{8a}), 144.4 (C^{16a}), 145.6 (C^{7a}), 160.4 (C^{15a}), 162.1 (C^{14a}), 171.3 (COOH), 187.9 (C=O). Найдено, %: C 78.63; H 4.46. $C_{31}H_{20}O_5$. Вычислено, %: C 78.80; H 4.27.

Хлорид 4-(4-карбоксифенил)-2-метил-3-(2-оксо-2*H*-хромен-3-карбонил)-5,6-дигидробензо-[*h*]хромен-1-илия (5). Смесь реагентов кипятили в 10 мл пиридина. Время реакции 5 ч. Обрабатывали 0.5 М раствором соляной кислоты. Выход 0.31 г (79%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 101–102°C (вода). Спектр ЯМР ^{1}H (ацетон-d_6), δ, м.д.: 2.23 с (3H, CH_3), 3.01 м (2H, CH_2), 3.17 м (2H, CH_2), 7.23–8.24 м (12H, Ar), 8.79 с (1H, $H_{вин}$), 10.16 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 19.2 (CH_3), 27.1 (C^5), 28.3 (C^6), 123.6, 126.2, 128.3, 128.6, 129.3, 130.3, 130.5, 134.2, 136.0, 136.1, 136.2, 136.3, 140.1, 140.3, 141.6, 145.2, 146.3, 150.2 ($C_{аром}$), 31.2 (C^{4a}), 143.2 (C^4), 147.2 ($C^{3'}$), 150.3 (C^3), 145.6 ($C^{4'}$), 156.2 (C^2), 159.2 (C^{8a}), 166.7 ($C{=}O_{лакт}$), 173.3 (COOH), 183.3 (C=O). Найдено, %: C 70.04; H 4.82; Cl 6.30. $C_{31}H_{20}O_6{\cdot}HCl$. Вычислено, %: C 70.93; H 4.03; Cl 6.75.

Спектры ЯМР ^{1}H регистрировали на спектрометре Varian 400 при температуре 20–25°C (400 МГц, $CDC1_3$, ацетон-d_6). Внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ проводили на программно-аппаратном анализаторе VarioMicroCube.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meunier B. *Acc. Chem. Res*. **2007**, *38*, 69. doi 10.1021/ar7000843
2. Amslinger S. *ChemMedChem*. **2010**, *5*, 351. doi 10.1002/cmdc.200900499
3. Malterud K. E., Hanche-Olsen I. M., Smith-Kielland I. *Planta Medica*. **1989**, *55*, 569. doi 10.1055/s-2006-962099
4. Malterud K. E., Rydland K. M. *J. Agric. Food. Chem*. **2000**, *48*, 5576. doi 10.1021/jf000613v
5. Kalaiarasi G., Rajkumar S. R. J., Aswini G., Dharani S., Fronczek F. R., Prabhakaran R. *Spectrochim Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc*. **2018**, *200*, 246. doi 10.1016/j.saa.2018.04.028
6. Pagadala N.S., Bjorndahl T.C., Joyce M., Wishart D.S., Syed K., Landi A. *Bioorg. Med. Chem*. **2017**, *25*, 5875. doi 10.1016/j.bmc.2017.09.024
7. Hoti R., Troni N., Nura-Lama A., Mulliqi-Osmani G., Ismaili H., Thaci V. *Eur. Chem. Bull*. **2017**, *6*, 83. doi 10.17628/ecb.2017.6.83-88
8. Moreno-Mañas, M. *J. Heterocycl. Chem*. **1986**, *23*, 413. doi 10.1002/jhet.5570230220
9. Григорьева О.А., Буров А.М., Федотова О.В. *ХГС*. **2010**, *46*, 518. [Grigoryeva O.A., Burov A.M., Fedotova O.V. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2010**, *46*, 409.]
10. Страшилина И.В., Мажукина О.А., Федотова О.В., Радхи А.М.С.М. *Изв. Сарат. ун-та. Нов.сер. Сер. Хим. Биол. Экол*. **2014**, *14*, 30.
11. Харченко В.Г., Пчелинцева Н.В., Маркова Л.И., Федотова О.В. *ХГС*. **2000**, *36*, 1155. [Kharchenko V.G., Pchelintseva N.V., Markova L.I., Fedotova O.V. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2000**, *36*, 1007.]
12. Федотова О.В., Никишин А.Ю., Гончаренко Н.М. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. **2007**, *50*, 14.

Synthesis of Hybrid Compounds Based on 2-(4-Carboxybenzylidene)-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-ones

A. L. Ivanova*, I. V. Kanevskaya, and O. V. Fedotova

Institute of Chemistry, N.G. Chernyshevskii National Research Saratov State University, 410012, Russia, Saratov, ul. Astrakhanskaya 83
**e-mail: aleksandraleonodovna@gmail.com*

Received January 24, 2019; revised April 1, 2019; accepted April 12, 2019

On the base of 2-(4-carboxybenzylidene)-3,4-dihydronaphthalene-1(2*H*)-one and 3-(1,3-dioxobutane-1-yl)-2*H*-chromene-2-one in the presence of nitrogen base (piperidine, triethylamine, or pyridine), for the first time the synthesis of hybrid systems containing pharmacophoric fragments of the interacting substances, has been performed. The scheme of the latter ones formation contains a condensed dihydropyran structure which undergoes aromatization into a benzodihydrochromilium salt under the hydrochloric acid action. The process may be accompanied by the competing azanucleophile addition by the double bond of the chalcone.

Keywords: arylydenetetrahydronaphthalenone, acetoacetylchromenone, hybrid systems, chromenoxanthenone, benzodihydrochromilium salt