



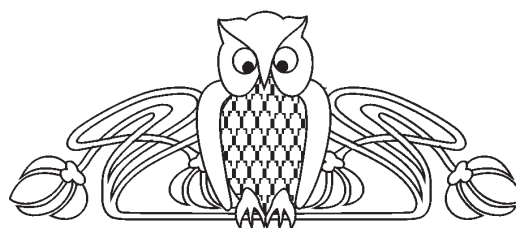
5. Fujii N., Mallari J.P., Hansell E.J. et al. Discovery of potent thiosemicarbazone inhibitors of rhodesain and cruzain // Bioorg. & Med. Chem. Lett. 2005. Vol. 15. P. 121.
6. Сазонов А. А., Французов А. А., Клочкова И. Н. Новые гетероциклические соединения в качестве химических регуляторов растительного морфогенеза // Вестн. СГАУ. Саратов, 2005. № 2. С. 24.
7. Клочкова И. Н., Аниськов А. А., Щекина М. П. Синтез соединений тиадиазолинового ряда на основе β-аминокетонов // Новые тенденции в химии гетероциклических соединений : сб. науч. тр. I Междунар. конф. Кисловодск. 2009. С. 225.
8. Унковский Б. В., Мельникова А. А., Зайцева М. Г., Малина Ю. Ф. Пространственное строение и стереохимия синтеза 1-арил-4-фенил-3-бензоилпиперидолов // ЖОрХ. 1966. Т. 2. С. 1501.
9. Сазонов А. А., Французов А. А., Клочкова И. Н. О взаимодействии фурфурилиденкетонс с тиокарбамидами // Изв. вузов. Химия и химическая технология. 2005. Т. 48, вып. 3. С. 127.

УДК 547.814.1

БРОМИРОВАНИЕ 4-ГИДРОКСИДИАРИЛПРОПАНОНИЛ- 2Н-ХРОМЕН-2-ОНОВ

А. Г. Платонова, О. А. Мажукина, О. В. Федотова

Саратовский государственный университет
E-mail: alinovkin@yandex.ru



Выявлены закономерности бромирования 4-гидроксидиарилпропанонил-2Н-хромен-2-онов, определяемые условиями проведения реакции, протекающей преимущественно как О-гетероциклизация, электрофильное присоединение галогена и замещение с его участием. Показано, что в хлороформе процесс преимущественно протекает как электрофильное присоединение по кратной связи енола с образованием циклических бромзамещенных пиранохроменов. Особенностью превращений в смеси тетрачлорметан-пропанол-2 является образование димерных продуктов, сформированных с участием субстрата – бромзамещенных простых эфиров. Бромирование в уксусной кислоте, в отличие от вышеупомянутых растворителей, чаще всего протекает как электрофильное замещение подвижных атомов водорода в алифатической цепи рассматриваемых полиоксосоединений.

Ключевые слова: хромен-2-он, бромирование, ароматизация, полукетализация, присоединение.

Bromation of 4-hydroxydiarylpropanonyl- 2H-chromen-2-ones

A. G. Platonova, O. A. Mazhukina, O. V. Fedotova

Bromation regularities of 4-hydroxydiarylpropanonyl-2H-chromen-2-ones determined by reaction conditions are revealed, the reaction preferably proceeding as O-heterocyclization, electrophilic addition of the halogen, and substitution with its participation. The process in chloroform is shown to preferably proceed as electrophilic addition by the multiple enol bond to form cyclic bromine-substituted pyranochromenes. The appearance of dimeric products formed with the substrate involved (bromine-substituted ethers) is a feature of the reaction in a tetrachloromethane–propa-

nol-2 medium. Bromation in acetic acid, in contrast to the aforesaid solvents, often goes as electrophilic replacement of mobile hydrogen atoms in the aliphatic chain of the polyoxocompounds under consideration.

Key words: chromen-2-one, bromination, aromatization, formation of semiketol, addition.

Известно, что сложнопостроенные полиоксосоединения, включающие в свой состав хроменоновый фрагмент, имеют высокую фармакологическую активность [1]. В частности, 3-замещенные 4-гидрокси-2Н-хромен-2-оны и их аналоги проявляют высокую антикоагулянтную активность, могут использоваться в качестве антиоксидантов [2], антимикробных, антивирусных и противоопухолевых препаратов [3], инсектицидов, коронарорасширяющих средств. В терапии кожных заболеваний используют препараты, содержащие фурурохромены [4], обладающие фотосенсибилизирующим и фотозащитным действием. В ряду растительных и синтетических хроменов обнаружены весьма перспективные противовирусные (анти-ВИЧ) [5–7] и противоопухолевые агенты [8]. Функциализация их путем введения галогена придает им новые свойства и позволяет переходить к практически важным соединениям.

В связи с вышесказанным нами впервые проведено исследование реакций бромирования



4-гидрокси-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)-2Н-хромен-2-она **1**, 3-(3-оксо-1-(4-бромфенил)-3-фенилпропил)хроман-2,4-диона **2** и 3-(3-оксо-1-(4-(диметиламино)фенил)-3-фенилпропил)хроман-2,4-диона **3** в различных средах.

Установлено, что направление бромирования 4-гидрокси-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)-2Н-хромен-2-она **1** зависит от природы используемого растворителя. При использовании в качестве среды хлороформа выделен 3-бром-2-гидрокси-2,4-дифенил-3,4-дигидропирано[3,2-с]хромен-5(2Н)-он **4**. Его образование может протекать по двум альтернативным направлениям: замещение на бром подвижного атома водорода у α -углеродного атома в полукетале или сопряженное присоединение брома и воды по одной из двойных связей пиранохромена как интермедиата. Как в том, так и в другом случаях стадии бромирования предшествует гетероциклизация, чему способствует, вероятно, хлороформ как СН-кислота.

При проведении аналогичной реакции в смеси изопропилового спирта и четыреххлористого углерода получен продукт электрофильного замещения подвижного атома водорода в α -положении к электроноакцепторным карбонильным группам лактонного и кетонного типов, имеющий линейное строение – 3-бром-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)хроман-2,4-дион **5**.

В результате использования в качестве реакционной среды уксусной кислоты выделена смесь соединений, разделение которых не представляется возможным из-за очень близких R_f по данным тонкослойной хроматографии.

Для пропанонилхромен-2-она **2** как в хлороформе, так и в уксусной кислоте, близких по диэлектрической проницаемости, реакция протекает с образованием преимущественно 2,3-дибром-4-(4-бромфенил)-2-фенил-3,4-дигидропирано[3,2-с]хромен-5(2Н)-она **6** с выходом 58–62% вследствие присоединения брома по кратным связям. Одновременно возникает 3-(1-бром-1-(4-бромфенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-4-гидрокси-2Н-хромен-2-он **7** при электрофильном замещении подвижного атома водорода при третичном атоме углерода.

Использование в качестве реакционной среды смеси растворителей – изопропилового спирта и четыреххлористого углерода (1:3) ведет к усложнению системы путем формирования сложнопостроенного 2-(4а-бром-4-(4-бромфенил)-10b-гидрокси-5-оксо-2-фенил-2,3,4,4а,5,10b-гексагидропирано[3,2-с]хромен-2-илокси)-4-(4-

бромфенил)-2-фенил-3,4-дигидропирано-[3,2-с]хромен-5(2Н)-она **8**. Реакция начинается с полукетализации исходного соединения. Природа растворителя способствует формированию эфирной связи между молекулами интермедиатов. Реакция бромирования протекает по вышеописанной схеме.

При бромировании субстрата **3** в хлороформе процесс гетероциклизации останавливается на полукетализации и образовании дибромзамещенного продукта 2,3-дибром-4-(4-(диметиламино)фенил)-10b-гидрокси-2-фенил-2,3,4,4а-тетрагидропирано[3,2-с]хромен-5(10Н)-она **9**.

Отличительной особенностью поведения субстрата **3** в смеси растворителей (четырёххлористого углерода и изопропилового спирта (1:3)) наряду с дегидратацией и димеризацией с образованием С-О-С связи между его циклическими формами имеет место раскрытие лактонного фрагмента, вероятно, за счет слабоосновного характера заместителя – диметиламинной группы.

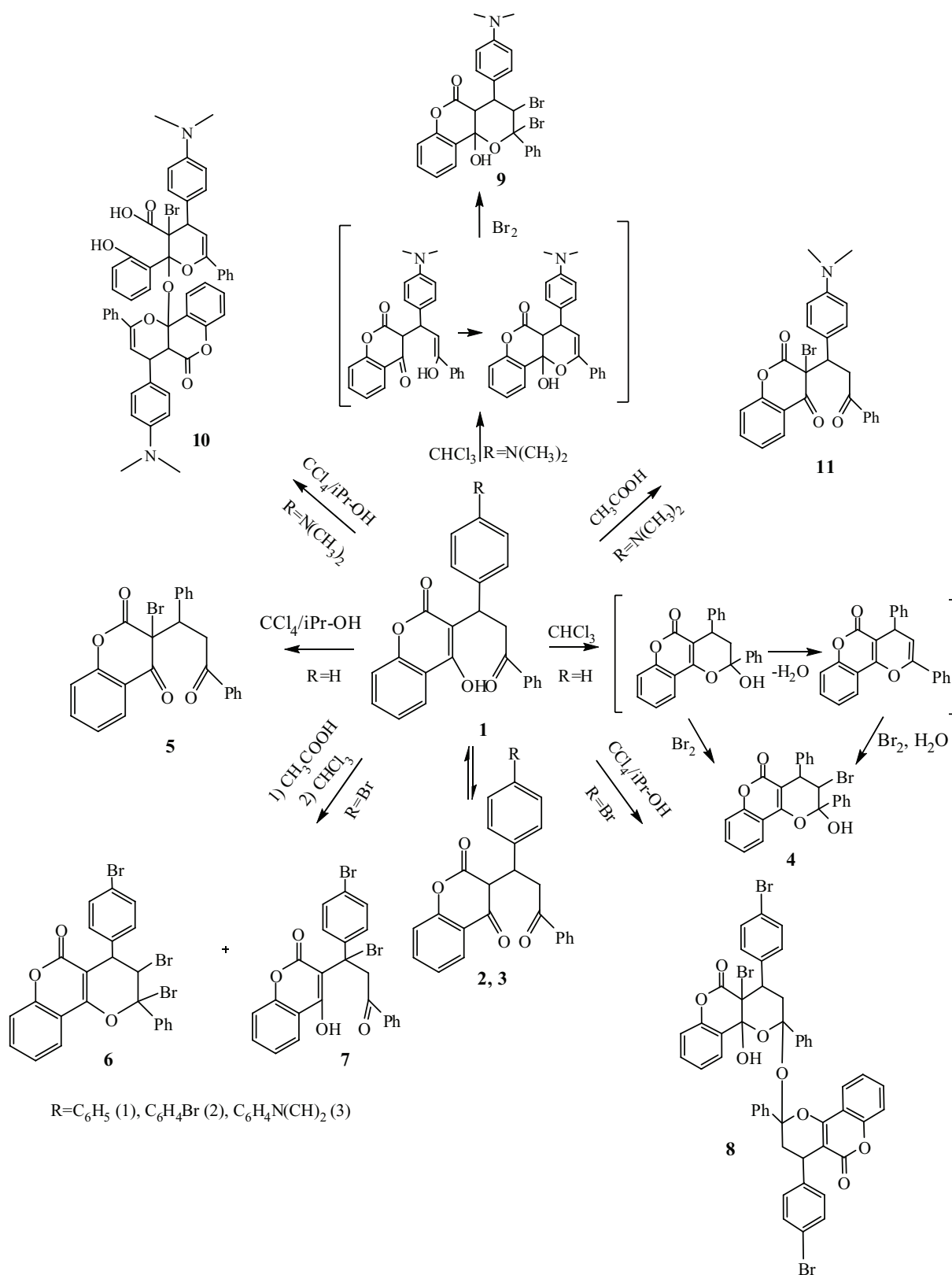
Бромирование 3-(3-оксо-1-(4-(диметиламино)фенил)-3-фенилпропил)-хроман-2,4-диона **3** в уксусной кислоте позволяет получить аналог соединения **5** – 3-бром-3-(1-(4-(диметиламино)фенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-хроман-2,4-дион **11**.

Экспериментальная часть

ИК-спектры записаны на ИК фурье-спектрометре ФСМ 1201 в гексахлорбутадие (в областях 4000–1800 и 1500–1300) и вазелиновом масле (1800–1500 и 1300–1400 см^{-1}) в кюветах из КВг.

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Varian 400 при температуре 25 °С (400 МГц, CDCl_3) и Bruker MSL-400 (400 МГц, CDCl_3 , DMCO-d_6). Внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществляют методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент гексан – эфир – ацетон, 3:1:1, гексан – этилацетат – ацетон, 2:2:1, проявитель – пары йода.

4-Гидрокси-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)-2Н-хромен-2-он(1) получают путем конденсации 4-гидроксихромен-2-она с 1,3-дифенил-2-пропен-1-оном по известной методике [9]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 9.84 (с, 1H, OH), 3.78 (1H, д, д), 4.47 (1H, д, д), 4.94 (1H, д, д), 7.15–8.08 (м, 14H, $\text{H}_{\text{аром}}$).



3-(3-оксо-1-(4-бромфенил)-3-фенилпропил)хромен-2,4-она(2) получают путем конденсации 4-гидроксихромен-2-она с 3-(4-бромфенил)-1-фенил-2-пропен-1-оном

по известной методике [9]. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 9.98 (с, 1H, OH), 3.72 (1H, д, д), 4.45 (1H, д, д), 4.86 (1H, д, д), 7.08-8.07 (м, 14H, $H_{аром}$).



3-(3-оксо-1-(4-(диметиламино)фенил)-3-фенилпропил)хромен-2,4-дион (3) получают путем конденсации 4-гидроксихромен-2-она с 3-(4-(диметиламино)фенил)-1-фенил-2-пропен-1-оном по известной методике [9]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.81 (с, 3H, CH_3), 2.85 (с, 3H, CH_3), 4.25 (т, 1H, CH), 4.54 (д, 1H, CH), 5.26 (д, 1H, CH_2), 6.04 (с, 1H, CH), 6.50-8.03 (м, 13H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.03 (с, 1H, OH), 11.47 (с, 1H, OH).

3-бром-2-гидрокси-2,4-дифенил-3,4-дигидропирано[3,2-с]хромен-5(2H)-он (4). В плоскодонную колбу объемом 100 мл, снабжённую обратным холодильником, помещают 20 мл хлороформа, в котором растворяют при нагревании и постоянном перемешивании на магнитной мешалке 0,5 г (0,001 моль) соединения **1**. Затем в гетерогенную фазу добавляют 0,21 мл (0,004 моль) брома. При этом раствор окрашивается в темно-вишневый цвет. Реакционную смесь нагревают в течение 48 ч. За ходом реакции следят по ТСХ. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают большим количеством воды и получают 0,3 г (выход 45%) соединения **4**, $T_{\text{пл.}} = 192-193^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.46 (с., 1H, OH), 5.25 (д., 1H, CH), 6.70 (д., 1H, CH), 7.24-8.15 (м., 14H, $\text{H}_{\text{аром}}$).

3-бром-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)хромен-2,4-дион (5). В плоскодонную колбу объемом 100 мл, снабжённую обратным холодильником, помещают 30 мл смеси пропан-2-ола и четыреххлористого углерода, в которой растворяют при нагревании и постоянном перемешивании на магнитной мешалке 0,5 г (0,001 моль) соединения **1**. После растворения добавляют 0,25 мл (0,005 моль) брома. При этом раствор окрашивается в темно-вишневый цвет. Реакционную смесь нагревают в течение 32 ч. За ходом реакции следят по ТСХ. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают большим количеством воды и получают 0,44 г (43%) соединения **5**, $T_{\text{пл.}} = 166-167^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.15 (д.д, 1H, CH_2), 4.5 (д.д, 1H, CH_2), 4.88 (д.д, 1H, CH), 7.22-8.07 (м., 14H, $\text{H}_{\text{аром}}$).

2,3-дибромо-4-(4-бромфенил)-2-фенил-3,4-дигидропирано[3,2-с]хромен-5(2H)-он(6) и 3-(1-бром-1-(4-бромфенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-4-гидрокси-2H-хромен-2-он (7). В плоскодонную колбу объемом 100 мл,

снабжённую обратным холодильником, помещают 30 мл ледяной уксусной кислоты (хлороформа), в которой растворяют при нагревании и постоянном перемешивании на магнитной мешалке 0,5 г (0,001 моль) соединения **2**. Затем в гетерогенную фазу добавляют 1,3 мл (0,025 моль) брома. Реакционную смесь нагревают в течение 45 ч. За ходом реакции следят по ТСХ. Выпадают желтые кристаллы. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают большим количеством воды и получают 0,27 г (53%) соединения **6**, $T_{\text{пл.}} = 178-179^\circ\text{C}$. Затем из раствора вновь выпадают кристаллы соединения **7**. Их выход составил 35% $T_{\text{пл.}} = 129-130^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 5.22 (д., 1H, CH), 6.19 (д., 1H, CH), 7.10-7.90 (м., 13H, $\text{H}_{\text{аром}}$) **6**, 4.17 (д., 1H, CH), 5.19 (д., 1H, CH), 7.10-8.15 (м., 13H, $\text{H}_{\text{аром}}$) **7**.

2-(4а-бром-4-(4-бромфенил)-10b-гидрокси-5-оксо-2-фенил-2,3,4,4а,5,10b-гексагидропирано[3,2-с]хромен-2-илокси)-4-(4-бромфенил)-2-фенил-3,4-дигидропирано[3,2-с]хромен-5(2H)-он (8). В плоскодонную колбу объемом 100 мл, снабжённую обратным холодильником, помещают 20 мл смеси пропан-2-ола и четыреххлористого углерода, в которой растворяют при нагревании и постоянном перемешивании на магнитной мешалке 0,5 г (0,001 моль) соединения **2**. После растворения добавляют 0,25 мл (0,005 моль) брома, при этом раствор окрашивается в темно-вишневый цвет. Реакционную смесь нагревают в течение 32 ч. За ходом реакции следят по ТСХ. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают большим количеством воды и получают 0,46 г (48%) соединения **8**, $T_{\text{пл.}} = 150-151^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.83 (с., 1H, OH), 3.18-3.48 (д.д., 2H, CH_2), 3.85-4.19 (д.д., 2H, CH_2), 4.65 (т., 1H, CH), 5.12 (т., 1H, CH), 7.16-8.05 (м, 24H, $\text{H}_{\text{аром}}$).

2,3-дибром-4-(4-(диметиламино)фенил)-10b-гидрокси-2-фенил-2,3,4,4а-тетрагидропирано[3,2-с]хромен-5(10H)-он (9) В плоскодонную колбу объемом 100 мл, снабжённую обратным холодильником, помещают 20 мл хлороформа, в котором растворяют при нагревании и постоянном перемешивании на магнитной мешалке 0,5 г (0,001 моль) соединения **3**. Затем в гетерогенную фазу добавляют 0,21 мл (0,004 моль) брома, при этом раствор окраши-



вається в темно-вишневый цвет. Реакционную смесь нагревают в течение 48 ч. За ходом реакции следят по ТСХ. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают большим количеством воды и получают 0,38 г (выход 46%) соединения **9**, Т пл. = 188–189 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.54 (с., 1H, OH), 2.69 (с., 3H, CH₃), 4.18 (т., 1H, CH), 4.56 (д., 1H, CH), 5.27 (д., 1H, CH), 7.12–7.85 (м., 13H, H^{аром}).

3-бром-4-(4-(диметиламино)фенил)-2-(4-(диметиламино)фенил)-5-оксо-2-фенил-4,4a,5,10b-тетрагидропирано[3,2-с]хромен-10b-илокси)-2-(2-гидроксифенил)-6-фенил-3,4-дигидро-2H-пиран-3-карбоновая кислота (10). В плоскодонную колбу объёмом 100 мл, снабжённую обратным холодильником, помещают 20 мл смеси пропан-2-ола и четырехлористого углерода, в которой растворяют при нагревании и постоянном перемешивании на магнитной мешалке 0,5 г соединения **3** (0,001 моль). После растворения добавляют 0,25 мл (0,005 моль) брома, при этом раствор окрашивается в темно-вишневый цвет. Реакционную смесь нагревают в течение 32 ч. За ходом реакции следят по ТСХ. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают большим количеством воды и получают 0,46 г (48%) соединения **10**, Т пл. = 164–165 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.69 (с., 3H, CH₃), 2.76 (с., 3H, CH₃), 3.08 (с., 3H, CH₃), 3.13 (с., 3H, CH₃), 4.11 (т., 1H, CH), 4.78 (д., 1H, CH), 5.24 (д., 1H, CH), 6.10 (д., 1H, CH), 6.80 (д., 1H, CH), 7.27 (с., 1H, OH^{фенол.}), 11.08 (с., 1H, OH^{кисл.}).

3-бромо-3-(1-(4-(диметиламино)фенил)-3-оксо-3-фенилпропил)-хромен-2,4-дион (11). В плоскодонную колбу объёмом 100 мл, снабжённую обратным холодильником, помещают 40 мл уксусной кислоты, в которой растворяют при нагревании и постоянном перемешивании на магнитной мешалке 0,5 г (0,001 моль) соединения

3. Затем в гетерогенную фазу добавляют 0,21 мл (0,004 моль) брома, при этом раствор окрашивается в темно-вишневый цвет. Реакционную смесь нагревают в течение 26 ч. За ходом реакции следят по ТСХ. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают большим количеством воды и получают 0,45 г (выход 46%) соединения **11**, Т пл. = 171–172 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.68 (с., 3H, CH₃), 2.76 (с., 3H, CH₃), 4.21 (д.д., 1H, CH₂), 4.61 (д.д., 1H, CH₂), 5.27 (д.д., 1H, CH₂), 6.85–7.86 (м., 13H, H^{аром}).

Список литературы

1. Ягодинец П. И., Скрипская О. В., Проданчук Н. Г., Чернюк И. Н., Синченко В. Г. Синтез и противомикробная активность фосфониевых и аммониевых производных кумаринов // Хим. -фарм. журн. 1992. Т. 26, № 5. С. 59–61.
2. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений. М., 2004. 728 с.
3. Вишнякова Г., Смирнова Т., Курковская Л. и др. Кислотно-основные свойства и строение производных 4-оксикумарина и 4-окси-1-тиокумарина // Изв. вузов. Хим. и хим. тех. 1986. № 3. С. 111–113.
4. Цимбаленко Д. А., Федотова О. В., Харченко В. Г. Галогенирование пропанонил-5,6-бензоциклогексан-1-онов // ЖОРХ. 1999. Т. 35. С. 1705–1708.
5. Пчелинцева Н. В., Харченко В. Г., Литвинов О. В. Особенности галогенирования пентан- и 2-пентен-1,5-дионон // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов. Саратов, 1996. С. 51.
6. Парфёнов Э., Смирнов Л. Гетероциклические биоантиоксиданты // ХГС. 1992. № 3. С. 329–334.
7. Kostova I. Synthetic and natural coumarins as cytotoxic agents // Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents. 2005. Vol. 5. P. 29–46.
8. Никонов Г. К. Фурукумарин как группа веществ растительного происхождения с противораковой активностью // Тр. ВНИИ лекарственных и ароматических растений. М., 1959. № 11. С. 180–201.
9. Мажукина О. А. Электрофильные и нуклеофильные реакции сложнопостроенных полиоксо соединений 2H-хромен-2-онового ряда : дис. ... канд. хим. наук. Саратов, 2011. 205 с.