

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук

Научный доклад об основных результатах подготовленной научно
квалификационной работы (диссертации) по теме
«Синтез и реакционная способность 3-тиокарбамоилхромон»

02.00.03 — органическая химия

Квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь»

Исполнитель:

Демин Дмитрий Юрьевич



(подпись)

Научный руководитель:

проф., д.х.н. Яровенко В.Н.

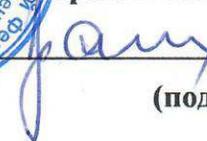


(подпись)

Заведующий лабораторией:

проф., д.х.н. Краюшкин М.М.





(подпись)

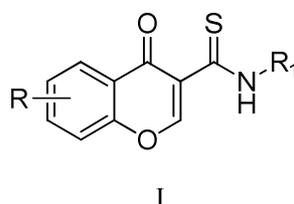
Москва 2018 г.

Представлены результаты работы, выполненной в Лаборатории гетероциклических соединений №3 под руководством проф., д.х.н. Яровенко Владимира Николаевича, посвященной синтезу и изучению реакционных свойств 3-тиокарбамоилхромонов.

Хромоны являются одними из важных гетероциклических систем, интерес к которым постоянно растет, поскольку они широко используются в качестве структурных блоков при создании различных перспективных фармакологических веществ. Синтетический и практический потенциал хромонов стимулирует разработку новых удобных методов их получения, в том числе производных, содержащих мало исследованные заместители. К последним относятся хромоны, содержащие тиокарбамоильные группы. Известно, что тиамидные фрагменты широко используются в синтезе различных биоактивных соединений и, обладая высоким синтетическим потенциалом, находят применение в создании разнообразных соединений, в том числе гетероциклических структур. В химии хромонов более изученными являются карбамоильные производные, которые широко исследуются в качестве биоактивных соединений, в том числе, как ингибиторы моноаминоксидазы и лигандов аденозиновых рецепторов, используемых для лечения раковых и сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера и Паркинсона. В настоящее время весьма востребованы новые соединения такого типа. Известно, что замена карбонильной группы на тиокарбонильную группу в препаратах может привести к усилению их эффективности. Кроме того, 3-тиокарбамоилхромоны по аналогии с 3-карбамоилхромоны должны обладать высокой и разнообразной реакционной способностью, что делает их ценными субстратами в синтезе различных гетероциклических соединений. Введение тиокарбамоильной группы открывает путь к проведению неописанных ранее перегруппировок, приводящих к рециклизации (RORC)

хромонов, которые проходят не только на основе характерных для них нуклеофильных реакций, но и с использованием неизвестных ранее электрофильных процессов и превращений с участием комплексных структур. Однако, несмотря на высокую потенциальную биоактивность и несомненный синтетический потенциал химия тиокарбамоилхромонов в настоящее время практически не исследована во многом из-за отсутствия удобных методов их получения.

1. Разработка методов получения 3-тиокарбамоилхромонов I.



Наши попытки получить тиокарбамоильные группы, используя традиционные методы - реакцию Вильгеродта-Киндлера с доступными формилхромонами (схема 1), взаимодействие литированного хромона с изтиоцианатом при температуре $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ (схема 2), реакцию ацетофенона б с п-толилизотиоцианатом, в присутствии КОН в ДМФА и NaN, рассчитывая провести после образования тиоамидного фрагмента гетероциклизацию в хромон 8 (схема 3) оказались безуспешными. Образовывались многокомпонентные смеси, выделить из которых целевые продукты не удалось.

Схема 1

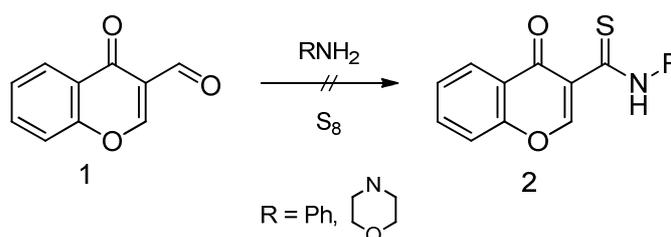


Схема 2

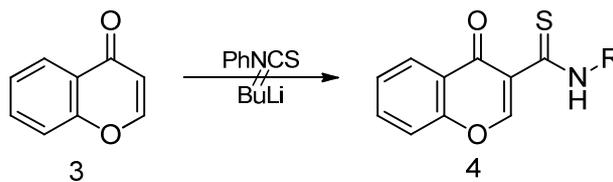
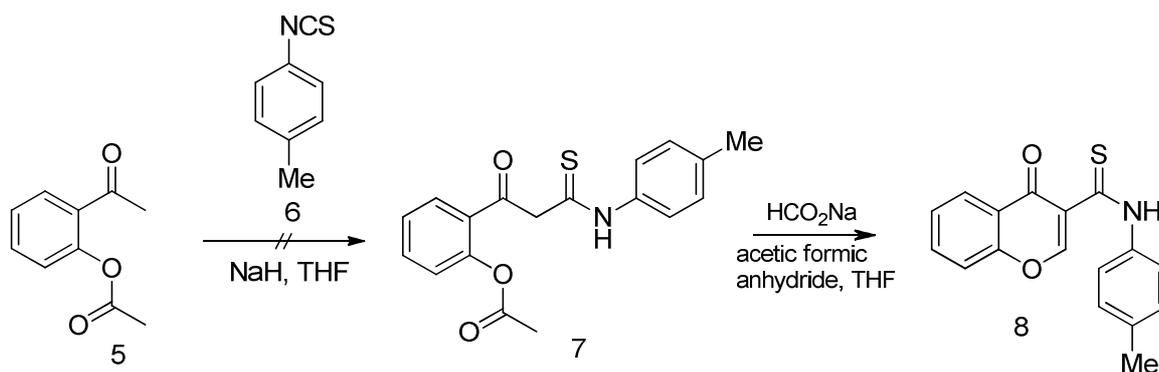


Схема 3



Следует отметить, что хромоновая система обладает низкой ароматичностью, содержит реакционноспособную активированную карбонильными группами двойную связь, способную легко вступать во взаимодействие с нуклеофилами и поэтому требует мягких условий проведения реакций.

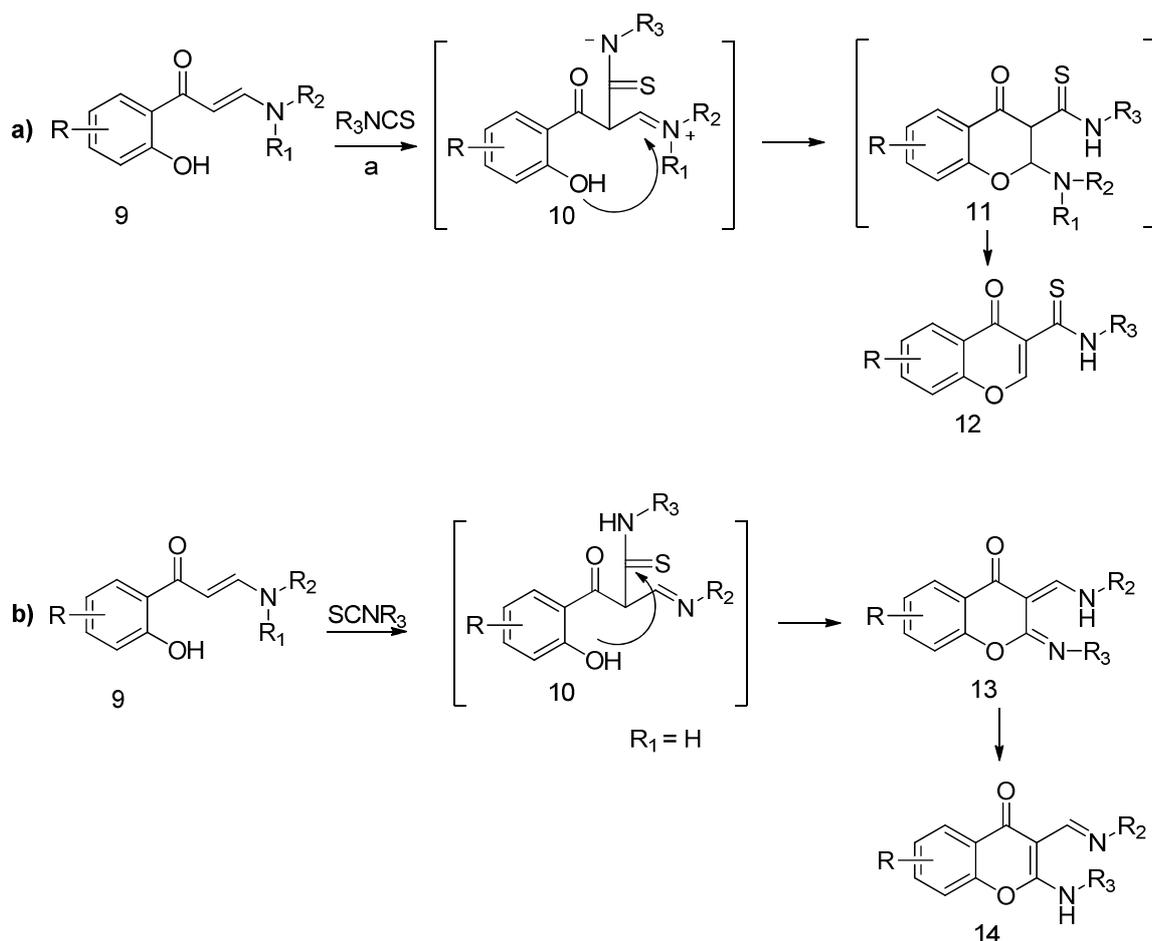
Необходимо было разработать новый метод, позволяющий получать 3-тиокарбамоилхромоны без применения сильных основания или кислот.

Мы предположили, что при использовании в реакции с изотиоцианатами о-гидроксиариленаминов в процессе гетероциклизации может принять участие оксигруппа, что приведет к образованию 3-тиокарбамоилхромонов.

Рассматривалась возможность, что после присоединения изотиоцианата к енаминовому фрагменту о-гидроксиариленаминов **9** процесс может протекать по двум направлениям а и б, приводящим к образованию тиокарбамоилхромона **12** при наличии третичной аминогруппе или иминохромона **13** или аминохромона **14** при наличие вторичного амина.

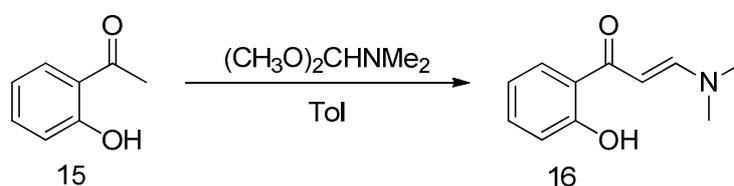
В первом случае циклизация идет по енаминовому фрагменту, с последующим отщеплением аминогруппы, тогда как во втором она проходит с участием тиогруппы, что приводит к образованию аминопроводных хромена **13** или **14** (схема 4).

Схема 4



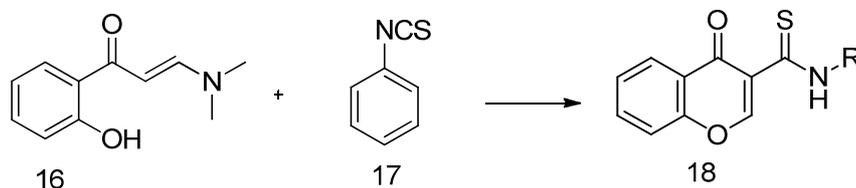
Исследовалась реакция фенилизотиоцианата с (диметиламино)-1-(2-гидроксифенил)проп-2-ен-1-оном **16**, содержащего третичную аминогруппу, который получили реакцией гидроксиацетофенона **15** с диметилацеталем диметилформамида (схема 5).

Схема 5



Варьировались растворители, температура и время проведения реакции енаминона **16** с фенилизотиоцианатом **17** (схема 5) (табл.1), а также соотношение реагентов.

Схема 5



Реакция проводилась в ДМФА, толуоле, диоксане, ТГФ и нитрометане. Все растворители были предварительно осушены. Длительность реакции определялась по ТСХ и оптимальной была установлена в районе 3-5 часов.

Таблица 1. Влияние условий проведения реакции на выходы тиокарбамоилхромона **18**

| № | Температура (°С) | Растворитель | Выход (%) |
|---|------------------|--------------------|-----------|
| 1 | кипячение | Нитрометан | 11 |
| 2 | кипячение | ТГФ | 24 |
| 3 | кипячение | диоксан | следы |
| 4 | кипячение | толуол | 43 |
| 5 | 120* | ДМФА | 68 |
| 6 | 120 | без растворителя** | 38 |

* При более высокой температуре, при кипении усиливается деструкция молекул растворителя с образованием аминов, препятствующих нормальному протеканию реакции и увеличивающих образование побочных продуктов.

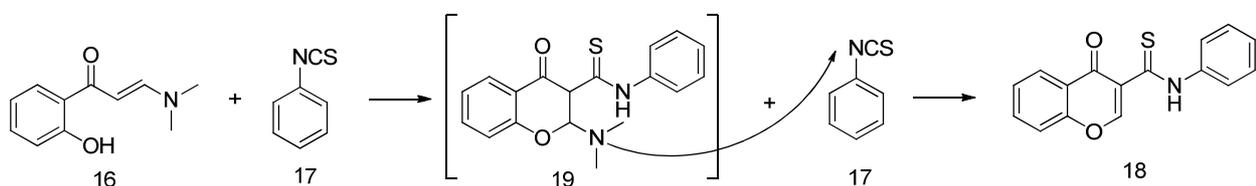
** Реакцию можно проводить без растворителя при условии, что изотиоцианата жидкий в данном диапазоне температур

Таким образом, оптимальными условиями для проведения реакции были выбраны ДМФА в качестве растворителя при температуре 120 °С.

Исследовалось влияние соотношения компонентов реакции на выход тиокарбоксамидов. При добавлении 1 и 1,5 эквивалентов изотиоцианата в реакционной среде оставалось большое количество исходного гидроксиариленаминона, тогда как при добавлении 3 эквивалентов изотиоцианата значительно увеличивалось количество побочных продуктов. Поэтому нами было выбрано 2,2 эквивалента изотиоцианата по отношению к гидроксиариленаминону, как оптимальное по времени протекания реакции, выходу целевого продукта и количеству побочных продуктов.

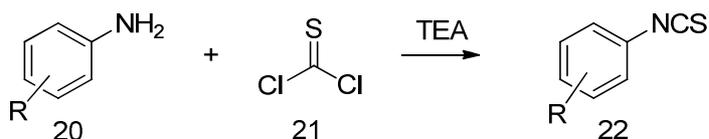
Второй эквивалент изотиоцианата **17** необходим для связывания диметиламиной группы, отщепляющейся при образовании хромонового цикла. Соответствующая тиомочевина также была зафиксирована среди продуктов реакции (схема 6).

Схема 6



Исследовалось влияние заместителей в бензольном цикле изотиоцианатов **22** на выход тиокарбоксамидов. Синтезировали различные арилизоцианаты взаимодействием анилинов с тиофосгеном по известной методике в присутствии триэтиламина. В качестве растворителей использовались ацетон, дихлорметан, хлороформ, этилацетат в зависимости от растворимости исходных аминов (схема 7).

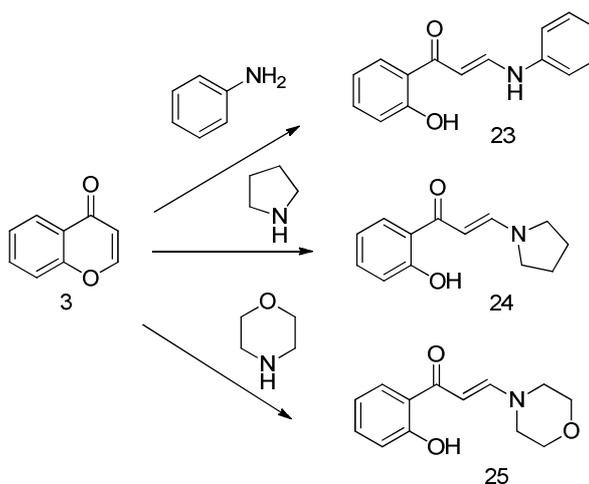
Схема 7



Оказалось, что заместители в изотиоцианатах оказывают влияние на протекание реакции, при этом электроноакцепторные заместители способствуют процессу.

Исследовалось влияние природы аминогруппы в енаминонах на протекание реакции с изотиоцианатами. Енаминоны, содержащие анилиновый **23**, пирролидиновый **24** и морфолиновый **25** фрагменты получили взаимодействием соответствующих аминов с хроном (схема 8).

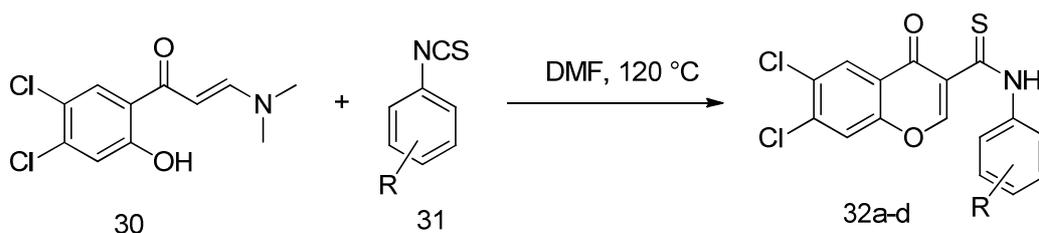
Схема 8



Оказалось, что из енаминонов, содержащих третичные аминогруппы образуются тиокарбамоилхромоны с выходами соизмеримыми с енаминоном **18**, в то время как реакция фенилизотиоцианата с енаминоном, содержащим вторичную аминогруппу, который получили взаимодействием хромона с анилином привела к образованию 3-((фениламино)метилден)-2-(фенилимино)хроман-4-она **27**, т.е. циклизация проходила с участием тиокарбонильной группы (схема 9).

В отличие от описанной в литературе реакции метод позволил получить дихлорпроизводные тиокарбамидов 32a-d, содержащие заместители в бензольном цикле тиоамидного фрагмента, которые могли представить интерес в качестве соединений против золотистого стафилококка (схема 11).

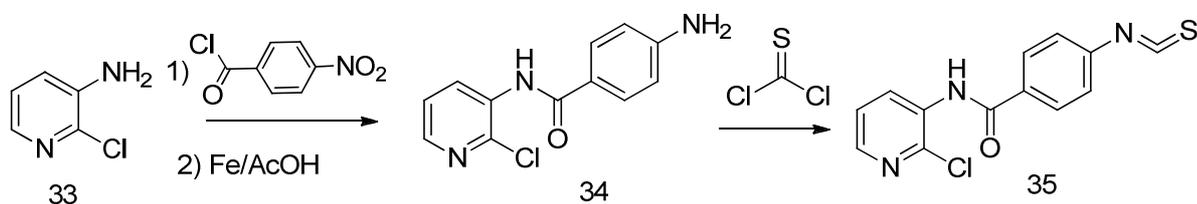
Схема 11



В связи с тем, что для практического использования часто необходимы водорастворимые формы препаратов, мы получили водорастворимую форму 3-тиокарбамоилхромонов.

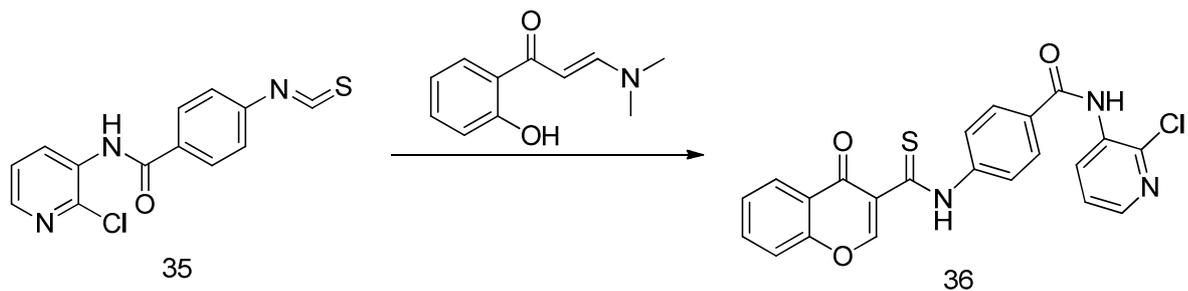
Нами был синтезирован изотиоцианат на основе производного пиридина, содержащего первичную аминогруппу в бензольном цикле. N-(2-хлорпиридин-3-ил)изотиоцианатбензамид **35** получили из амина **34**, который синтезировали взаимодействием 2-хлорпиридина-3-амина **33** с хлорангидридом п-нитробензойной кислоты, с последующим восстановлением Fe в уксусной кислоте (схема 12).

Схема 12



Взаимодействие изотиоцианата **35** с енамином привело к образованию тиокарбоксамиды **36** (схема 13).

Схема 13



Полученный продукт способен растворяться в подкисленной воде и выделяться обратно в неизменном виде при последующем подщелачивании.

Таким образом, нами предложен новый простой метод получения 3-тиокарбамоилхромонов из доступных соединений. Следует отметить, что ранее енамины не использовались в синтезе тиокарбамоилхромонов и, кроме того, изотиоцианаты не применялись в качестве циклизующих реагентов в химии хромонов.

Разработанный нами метод позволил впервые перейти к изучению реакционной способности 3-тиокарбамоилхромонов.

2. Реакционная способность 3-тиокарбамоилхромонов

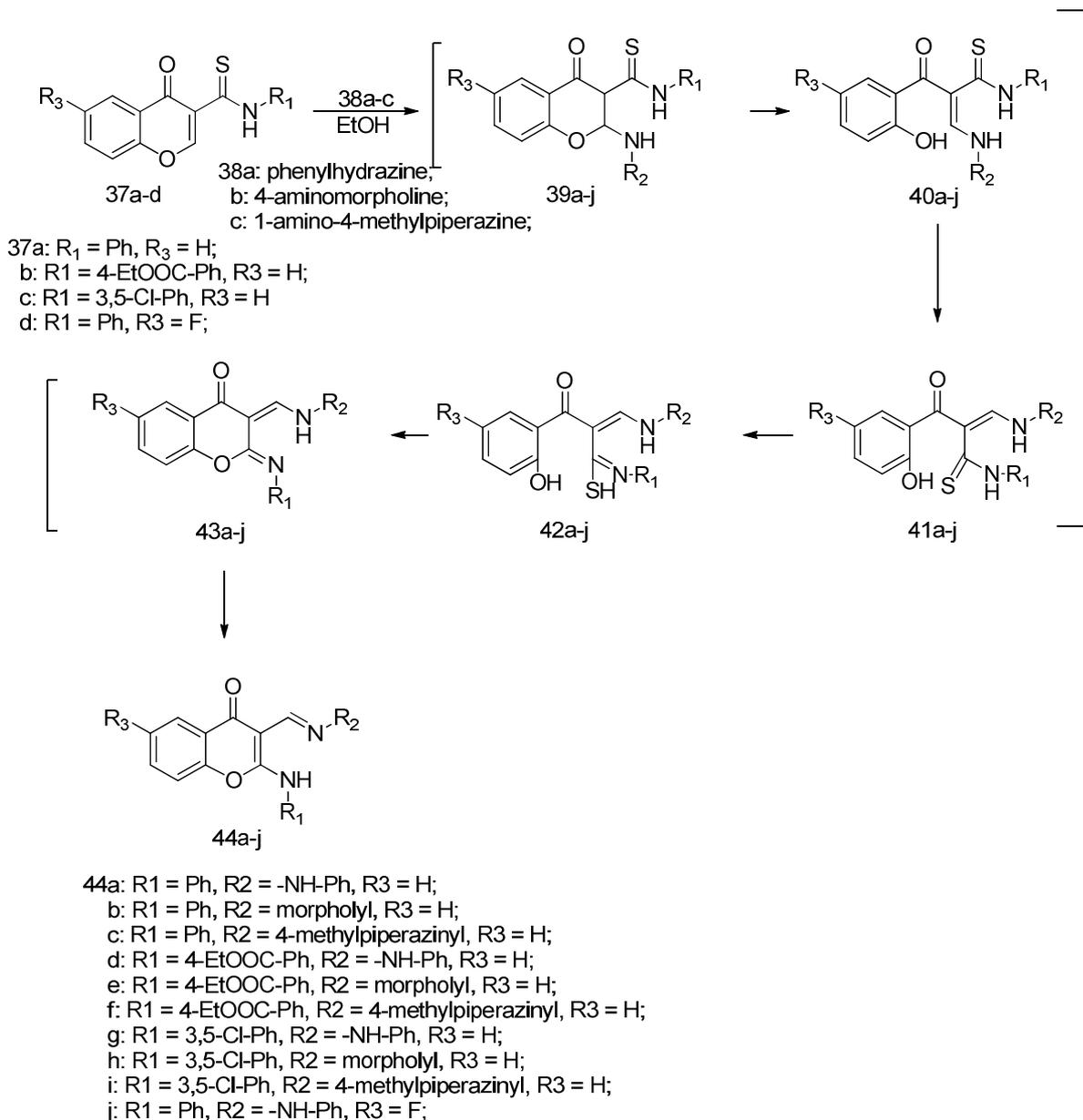
Известно, что хромоны с пуш-пульной активацией двойной связи за счет электроноакцепторных заместителей в положении 3, акцепторной карбонильной группы и донорного атома кислорода в положении 1 гладко вступают в нуклеофильные реакции, для которых чаще всего первичная атака нуклеофила протекает по положению 2. В результате присоединения нуклофилов к двойной связи γ -пироновому кольцу для этих соединений характерны различные реакции рециклизации (RORC), приводящие к разнообразным продуктам

2.1. Взаимодействие 3-тиокарбамоилхромонов с N- нуклеофилами

Исследовалось взаимодействия 3-тиокарбамоилхромонов с различными гидразинами.

Нами показано, что взаимодействие 3-тиокарбамоилхромонов **37a-d** с гидразинами **34a-c** в спирте приводит к образованию 3-((R-гидразино)метил)-2-(ариламино)-4H-хромен-4-онов **44a-j** (схема 14). Реакция сопровождается последовательными процессами, включающими реакцию Михаэля, проходящей по γ -пироновому кольцу в положении C-2 (**39a-j**), за которой следует ретро реакция Михаэля с раскрытием пиронного цикла (**40a-j**), последующие вращение вокруг C-C связи (**41a-j**) и циклизация с участием гидроксильной группы (**42a-j**), приводящей к новому пироновому циклу (**43a-j**) и на последней стадии происходит перегруппировка, которая завершается образованием гидразиноаминохромонов **44a-j**. Следует отметить, что стадия циклизации под действием окси группы протекает с участием тиокарбонильной группы, в результате которой образуются гидразиноаминохромоны, а не сопровождается замещением анилинового фрагмента, как это происходит в реакциях нуклеофилов с карбамоилхромонами.

Схема 14



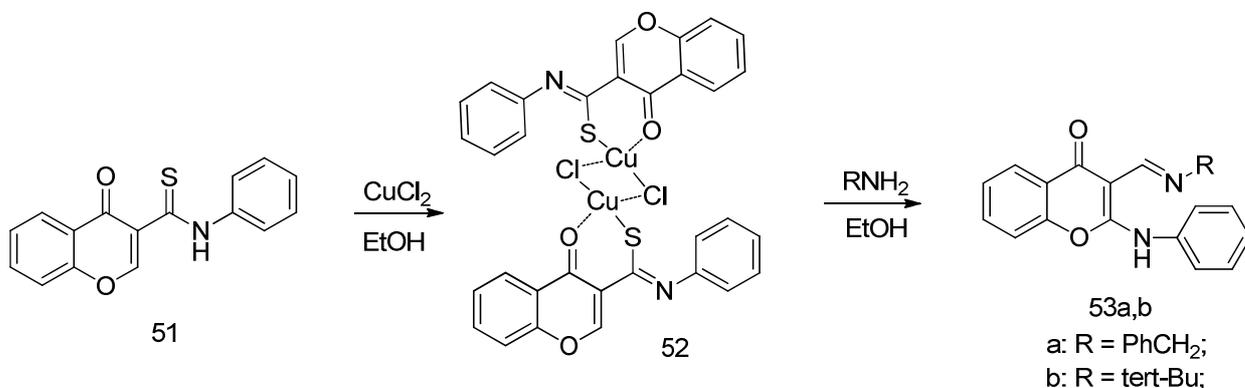
2.2. Реакции 3-тиокарбамоилхроманов с аминами

Оказалось, что с аминами, которые являются менее нуклеофильными реагентами, чем гидразины реакции проходят более трудно. При нагревании в спирте аминов с тиокарбамоилхроманами, по-видимому, в результате последовательных превращений представленных на схеме образуются 3-((фениламино)метилден)-2-(фенилимино)хроман-4-оны **50a-d** (схема 15).

Нами был получен комплекс тиокарбамоилхромона кипячением с хлоридом меди в спирте. На основании данных элементного анализа и нашего опыта работы по получению комплексов тиоамидов мы приписали комплексу **52** строение, изображенного на схеме 16.

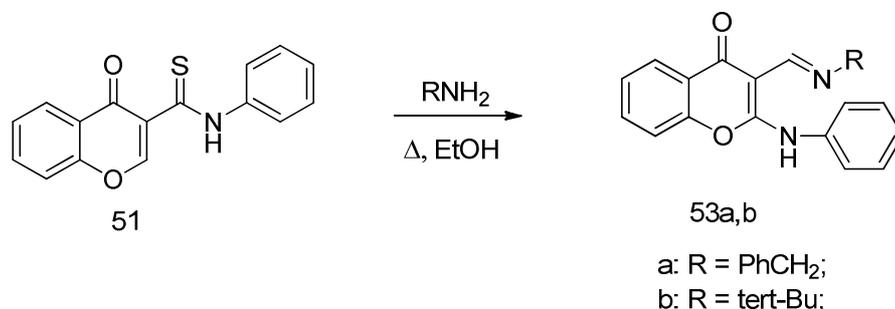
Оказалось, что реакции этого комплекса в спирте с бензиламинами и с трет-бутиламином, несмотря на стерические препятствия проходят при комнатной температуре за несколько секунд, практически при добавлении амина.

Схема 16



В тоже время, для проведения реакции самого тиокарбамоилхромона с бензиламинами или трет-бутиламином требуется длительное кипячение в спирте (схема 17).

Схема 17

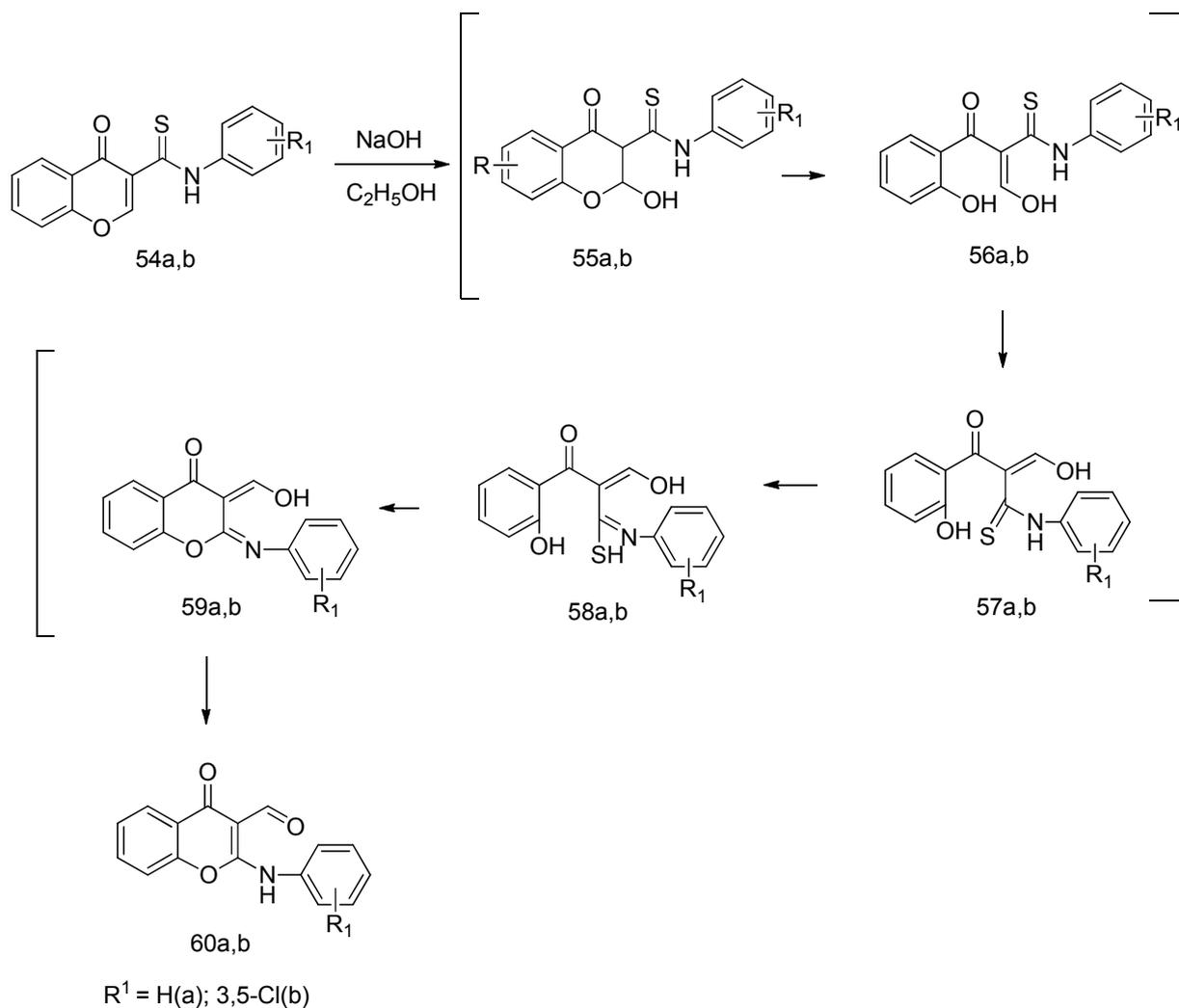


Насколько нам известно, это первый пример использования предварительно приготовленного комплекса на хромонах для проведения химических превращений.

2.3. Реакции 3-тиокарбамоилхромон с щелочью

Взаимодействие с O-нуклеофилами исследовалось на примере реакции тиокарбамоилхромонов с гидроксидом натрия в спирте. Показано, что в этом случае образуется большая смесь веществ. Основным соединением был 2-анилино-3-формилхромон **60a,b**. По-видимому, процесс идет через стадии присоединения гидроксид аниона по двойной связи (**55a,b**), расциклизации (**56a,b**), поворота (**57a,b**) и циклизации по тиокарбонильной группе (**59a,b**), приводящей к образованию формилхромона **60a,b** (схема 18).

Схема 18



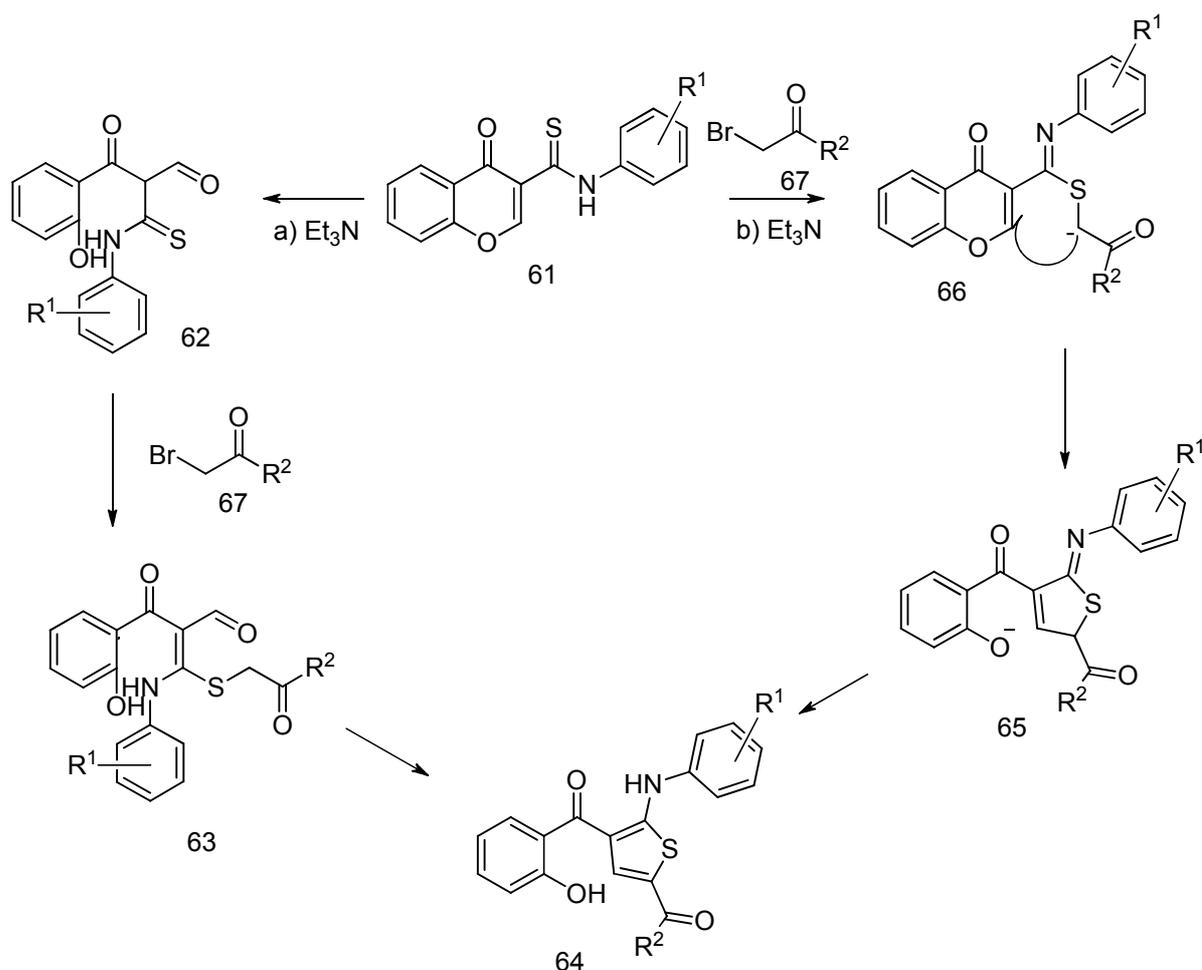
Наличие тиокарбонильной группы в тиокарбамоилхромомах позволило осуществить реакции, проведение которых маловероятно для карбамоилхромонов.

2.4. Электрофильные реакции тиокарбамоилхромонов

Исследовалась взаимодействие тиокарбамоилхромонов с соединениями, содержащими реакционноспособные бромметильные фрагменты.

Нами показано, что реакция 3-тиокарбамоилхромонов **61** с бромкетонами **67** приводит к образованию (2-анилино-5-ароилтиен-3-ил)(2-гидроксифенил)метанонов **64** (схема 19). Реакция, на наш взгляд, может протекать по двум направлениям. Процесс а) включает превращение 3-тиокарбамоилхромонов под действием основания в 2-формил-3-(2-гидроксифенил)-3-оксо-N-фенилпропантиоамид **62**, циклизирующийся под действием бромкетонов **63** в производные тиофена **64**, или процесс б), в котором первоначально происходит атака бромкетонов **67** по тиокарбонильной группе с последующими перегруппировками образующихся тиоэфиров **66** в тиофены **64**. В литературе описано превращение под действием бромкетона соединения, содержащего тиокарбамоилформильный фрагмент в похожее производное тиофена, однако, по-видимому, более вероятно направление б), т.к. нами было показано, что 3-тиокарбамоилхромон **61** практически не взаимодействует с триэтиламинном за время реакции с участием бромкетона. Исследовалось влияние растворителя на протекание реакции 3-тиокарбамоилхромонов с бромкетонами. Оказалось, что с наибольшим выходом тиофен образуется при проведении реакции в ацетонитриле, в котором продукт выпадает в осадок, тогда как в других растворителях (хлороформ, ацетон, ТГФ, этанол) он находится в растворенной форме в смеси с примесями и требует более трудоемкой очистки.

Схема 19

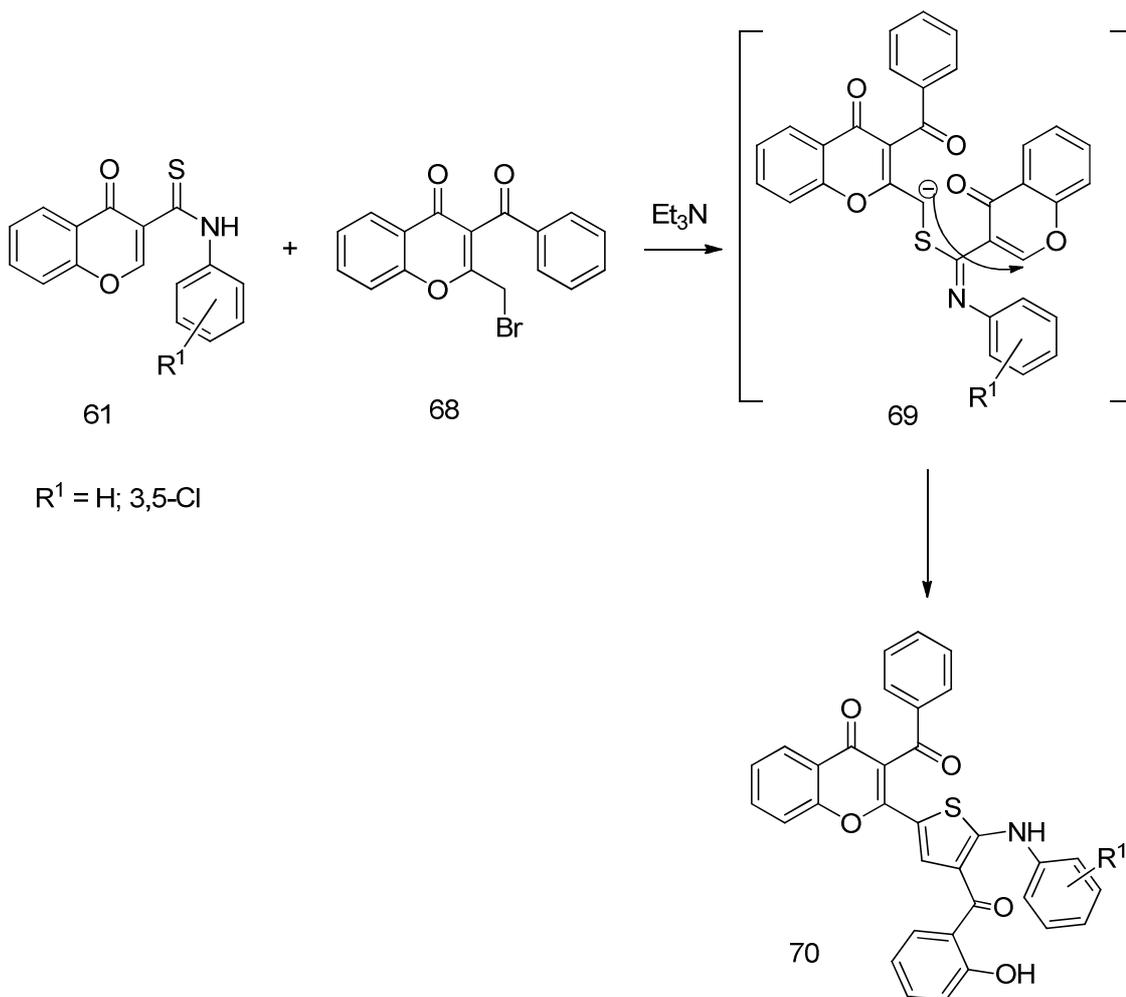


R¹ = H; 3,5-Cl

R² = 4-Me; 3-OMe; 4-Cl; 3-NO₂; 4-NO₂

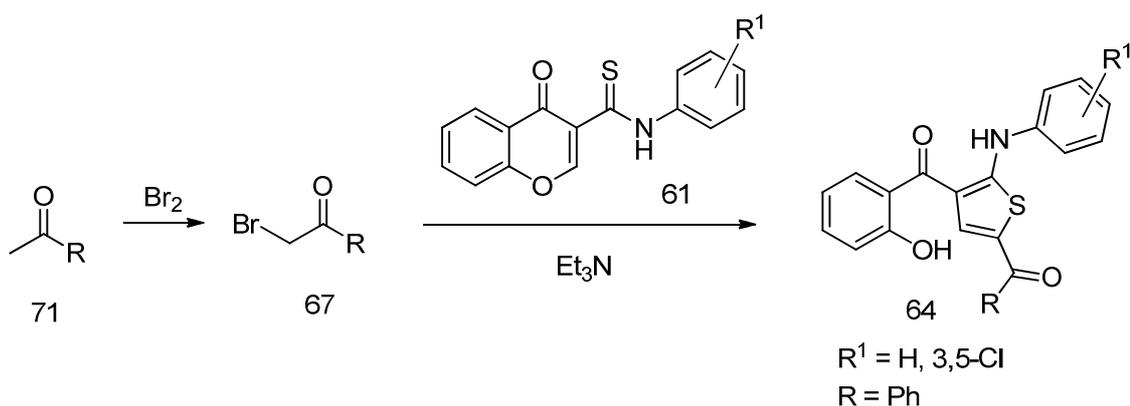
В связи с тем, что хромоны являются электроноакцепторной системой можно было предположить, что после взаимодействия хромонов, содержащих бромметильный фрагмент, с тиокарбонильной группой тиокарбоксамидов образующийся метиленовый фрагмент при тиоэфирной группы будет способен вступать в присутствии оснований в дальнейшие превращения. Действительно, оказалось, что при взаимодействии хромона **68** с тиокарбоксамидом **61** образуются соответствующие хромонсодержащие тиофены **70** (схема 20).

Схема 20



Показано, что диацетиламинотиофены можно получать без предварительного выделения бромкетона. После проведения бромирования соответствующих кетонов **71** и последующего добавления в реакционную смесь тиокарбоксамидов **50** и триэтиламина образуется тиофены **53** (схема 21).

Схема 21



Таким образом, нами впервые показана возможность проведения реакций рециклизаций хромонов, содержащих электроноакцепторные заместители в положении 3, которые начинаются под действием электрофильных реагентов, а не, как обычно, с нуклеофильной атаки по двойной связи бензопирана.

Отметим при этом, что создание полифункциональных производных тиофена в настоящее время весьма востребовано в связи с их разнообразной биоактивностью.

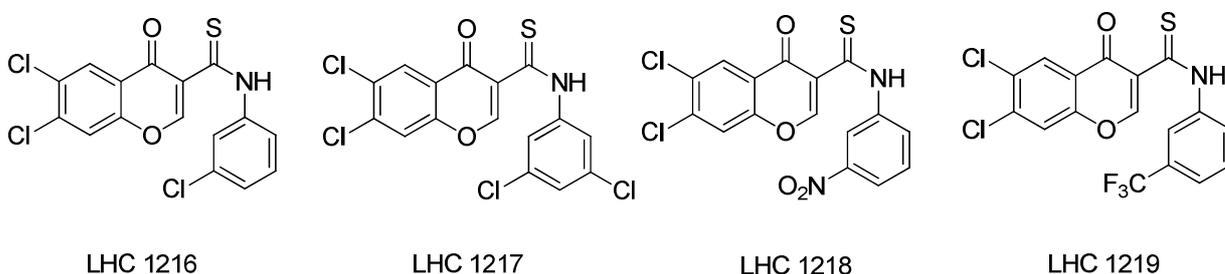
Синтез этих соединений довольно сложен и включает многостадийную последовательную функционализацию тиенильных циклов, либо более перспективные подходы, на наш взгляд, основанные на процессах конденсации. Диациламинотиофены обладают широким спектром биоактивности, они исследуются в качестве противовирусных¹ -, противогрибковых- и противомикробных соединений, в том числе ингибирующих лекарственную устойчивость различных патогенных бактерий, а также антипролиферативных средств.

В наших реакциях с электрофильными реагентами получают ранее не описанные фенолсодержащие диациламинотиофены, которые представляют интерес в качестве потенциальных биоактивных соединений и способны, по-видимому, к дальнейшей функционализации под действием электрофилов.

3. Биологические испытания 3-тиокарбамоилхромонов

Известно, что *Bacteria S. Aureus*, золотистый стафилококк, является причиной многих серьезных заболеваний, в том числе приводящих к летальным исходам. Практически все связанные со стафилококком медицинские проблемы подразумевают присутствие именно золотистого стафилококка. Появление резистентных к антибиотикам форм патогенных *S. aureus* является Всемирной проблемой клинической медицины. Поэтому создание новых лекарственных препаратов против этого заболевания является весьма востребованной задачей в настоящее время.

Наш новый подход позволил получать дихлорпроизводные тиоамидов, содержащие заместители в бензольном цикле тиоамидного фрагмента. Были получены хромоны ЛНС 1216-19 с рядом заместителей, которые передали на испытание в лабораторию генной инженерии патогенных микроорганизмов института Гамалеи.



Испытания показали, что хромон **ЛНС 1217** обладает активностью против золотистого стафилококка и она в значительной степени зависит от природы заместителей, находящихся в карбоксамидном фрагменте, что открывает путь для дальнейшего поиска эффективных соединений в ряду дихлорпроизводных 3-тиокарбоксилхромонов.

Выводы

1. Проведено исследование взаимодействия о-гидроксиариленаминонов, содержащих различные аминогруппы в β-енаминоновом фрагменте с изотиоцианатами, в результате которого

разработан новый метод получения различных 3-тиокарбамоилхромонов из доступных соединений

2. Установлено, что при взаимодействии *o*-гидроксиариленаминонов, содержащих третичные аминогруппы с изоцианатами образуются 3-карбамоилхромоны, а при использовании енаминонов, имеющих вторичные аминогруппы в кетоенаминовом фрагменте получают аминотилениминохромоны.

3. Впервые проведено исследование реакционной способности 3-карбамоилхромонов по отношению к нуклеофильным и электрофильным реагентам.

4. Установлено, что взаимодействие 3-тиокарбамоилхромонов с гидразинами и аминами сопровождается протеканием домино-реакций, приводящих к образованию различных производных хромона - гидразонов 2-аминохромон-3-карбальдегидов и 2,3-диимино-2,3-дигидро-4Н-хромен-4-онов соответственно.

5. Предложен метод получения комплекса 3-тиокарбамоилхромонов с солью меди и показана, что он гораздо быстрее вступает в реакции с аминами, с образованием 2,3-диимино-2,3-дигидро-4Н-хромен-4-онов, чем исходный 3-тиокарбамоилхромон.

6. Разработан новый метод получения полифункциональных производных тиофена. Показано, что при взаимодействии 3-тиокарбамоилхромонов с бромкетонами получают ранее неописанные диацетиламинотиофены, содержащие фенольные фрагменты.

7. Показано, что дихлопроизводное 3-тиокарбамоилхромона обладает активностью против золотистого стафилококка, и она в значительной степени зависит от природы заместителей, находящихся в карбоксамидном фрагменте.