

НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА

Выполнили: Кунашко Ангелина, Кунашко Арина,

ученицы класса М-10-2

Научные руководители: Ершов Олег Вячеславович,

доцент кафедры химических наук ЧГУ им. Яковлева

Бардасов Иван Николаевич,

доцент кафедры химических наук ЧГУ им. Яковлева

Михайлова Тамара Васильевна,

учитель химии МБОУ «Лицея №2»

Чебоксары,

2014-2015

Содержание:

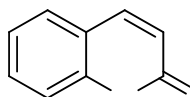
Аннотация.....	2
Введение.....	3
Глава 1. Общие сведения	
1.1. Свойства.....	6
1.2. Биологическая активность.....	6
1.3. Распространение.....	7
1.4. Применение.....	7
1.5. Раннее известные методы синтезирования кумаринов.....	8
Глава 2. Экспериментальная часть	
2.1 Синтез кумаринов.....	9
2.2. Установление структуру синтезированного соединения.....	11
Заключение.....	13
Список литературы.....	14
Приложение.....	15

Аннотация

Кумарины – природные соединения, в основе строения, которых лежит 2Н-хромен-2он. **Актуальность:** природные и синтетические производные кумарина имеют большое значение в медицине. Также благодаря своим фотофизическим свойствам кумарины применяются для создания флуоресцентных меток, оптических отбеливателей, лазерно-активных сред. В связи с этим поиск простых и универсальных методов синтеза кумаринов различного функционального окружения является актуальной проблемой современной органической химии. **Гипотеза:** получение кумарина возможно более дешевым и быстрым способом, которому посвящено наше исследование. **Целью:** разработать малостадийный и экономичный метод получения новых производных кумарина. **Задачи:** изучить и проанализировать известные методы синтеза кумаринов, осуществить трехкомпонентный синтез исходных соединений для синтеза кумаринов, осуществить процесс окисления полученного соединения до соответствующего производного кумарина действием различных окислителей, изучить закономерности протекания реакции, подобрать оптимальные условия для синтеза. Известные методы получения кумаринов имеют ряд недостатков: дорогие реагенты, низкие выходы продуктов, образование смесей. Для достижения цели был осуществлен трехкомпонентный синтез 2-амино-4-алкил(арил)-4Н-хроменов – исходных соединений для синтеза кумаринов, далее под действием различных окислителей 2-амино-4-алкил(арил)-4Н-хромены были окислены до соответствующего производного кумарина. Таким образом был разработан новый метод получения кумаринов. Строение синтезированных соединений доказано современными методами анализа. Количество страниц: 16. Количество рисунков: 4. Количество схем: 7. Количество иллюстраций: 1. Количество используемых литературных источников: 7.

Введение

Кумарины – природные соединения, в основе строения, которых лежит 2*H*-хромен-2-он.



Кумарин
(2*H*-хромен-2-он)

Свое название кумарины получили от народного названия южно-американского дерева тонка душистого (*Dipteryx odorata*, сем. бобовые) – кумарун, из плодов которого в 1820 г. Фогель впервые выделил кумарин.

К началу XX в. было выделено 26 соединений этого класса. С развитием физико-химических методов анализа развивалась и химия кумаринов.

Систематические изучения кумаринов в нашей стране начаты в 1946 году в Ботаническом институте им. Комарова (г. Санкт-Петербург) под руководством профессора Т.А.Кузнецовой, написана монография «Природные кумарины и фурукумарины». В ВИЛРе известна школа Г.К. Никонова, исследования которого направлены на поиск веществ с высокой биологической активностью и создание на их основе лекарственных препаратов [2].

Актуальность: актуальность нашей работы связана с широким спектром биологической активности объектов нашего исследования – кумаринов. Они уже применяются в медицине в качестве антикоагулянтных средств, при сердечно сосудистых заболеваниях, применяются при болезнях, связанных с

5

4

6

3

7

0

2

0

8

1

неврологическими расстройствами, т.к. обладают успокаивающим действием. Только за последние пять лет было выпущено ее 1000 публикаций высокорейтинговых журналов престижных издательств на тему биологической активности кумаринов. В статьях выявляется активность кумаринов против болезни Альцгеймера, против раковых опухолей, против гепатоцеллюлярной карциномы, против гепатита С, также выявлена активность кумарина в борьбе с бактериями золотистого стафилококка и сибирской язвы. Таким образом, кумарины проявляют противовирусную, противобактериальную, противораковую активность, и могут быть использованы в качестве лекарств против болезней, приходящих с возрастом. Соединения, содержащие фрагмент кумарина, известны не только как терапевтические средства, но и благодаря своим фотофизическим свойствам применяются для создания флуоресцентных меток, сенсоров, оптических отбеливателей, лазерно-активных сред [5].

В настоящее время среди ученых-химиков и фармацевтов наиболее остро стоит проблема разработки новых методов и подходов, позволяющих синтезировать соединения с практически важными свойствами при наименьших затратах реагентов, растворителей, времени и энергии. Необходимость выделения и очистки веществ после каждой стадии ведет к низким выходам целевых соединений и высокой себестоимости конечных продуктов.

Гипотеза: получение кумарина возможно не только из продуктов животного и растительного происхождения или с помощью синтеза ранее известными методами, но и иным, более дешевым и быстрым способом, которому посвящено наше исследование.

Цель: разработать малостадийный и экономичный метод получения новых производных кумарина.

Задачи нашего исследования:

1. Изучить и проанализировать известные методы синтезирования кумаринов
2. Осуществить трехкомпонентный синтез 2-амино-4-алкил(арил)-4*H*-хроменов – исходных соединений для синтеза кумаринов.
3. Осуществить процесс окисления 2-амино-4-алкил(арил)-4*H*-хроменов до соответствующего производного кумарина действием различных окислителей.
4. Изучить закономерности протекания реакции, подобрать оптимальные условия для синтеза.

Глава 1. Общие сведения.

1.1. Свойства

Кумарины представляют собой кристаллические вещества, бесцветные или желтого цвета. Хорошо растворимы в хлороформе, эфире, спирте, нерастворимы в воде.

Для обнаружения кумаринов в растительном сырье используют их лактонные свойства, способность флуоресцировать при УФ-освещении и давать окрашенные растворы с диазо-соединениями. Подобно флавоноидам кумарины при нагревании до 180°C сублимируются. [1].

1.2. Биологическая активность.

Природные производные кумарина обладают многосторонней биологической активностью.

1. Сырье, содержащее простые кумарины, обладает успокаивающим действием.
2. Сырье, содержащее оксикумарины, обладает антикоагулянтным действием и оказывает тонизирующее действие.
3. Кумарины обладают способностью повышать чувствительность кожи к действию УФ-лучей, стимулировать образование пигмента меланина, т.е. способствуют восстановлению пигментации кожи и волос.
4. Кумарины способствуют росту волос.
5. Некоторые производные кумарина применяются при ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, тяжелых заболеваниях и нагрузках, которые сопровождаются астеноневротическими реакциями и вегетативной дистонией, лечения алкоголизма и абстинентных состояний.
6. У кумаринов обнаружена противоопухолевая активность.

1.3. Распространение.

Некоторые кумарины встречаются в продуктах животного происхождения (желчь бобра, сельди и другие).

Достаточно часто встречаются в высших растениях, незначительно представлены у папоротникообразных и голосеменных, совсем не обнаружены в водорослях, довольно редки у грибов и лишайников. Среди покрытосеменных, большое число кумаринсодержащих растений относится к семействам зонтичных, рутовых, бобовых, камнеломковых и др. По органам и тканям растений кумарины распространены неравномерно, локализуются преимущественно в корнях, коре и плодах, в меньшей степени в стеблях и листьях. В одном растении часто может содержаться 5-10 различных кумаринов [3].

1.4. Применение

1) По сей день, так называемые «кумарины» (производные 4-гидроксикумарина) применяют в качестве родентицидов для уничтожения крыс и мышей в жилых, промышленных и сельскохозяйственных районах. Варфарин не имеет вкуса и запаха и эффективен при смешивании с пищей в качестве приманки, потому что грызуны возвращаются к приманке и продолжают поедать яд в течение дня, пока в их организме не накопится смертельная доза (1 мг/кг/день в течение около шести дней). Он также может быть смешан с тальком, который оседает на коже и мехе животного и впоследствии потребляется им во время чистки/ухода за собой. LD50 – 50-500 мг/кг. IDLN составляет 100 мг/м³ [6].

2) Кумарины уже довольно давно используются в медицине. Структурный фрагмент кумарина входит в состав различных медицинских препаратов, применяемых против внутренних воспалительных процессов и повышенной свертываемости крови. В результате исследований и многочисленных опытов

на животных, ученые убедились в избирательности противоопухолевого действия производных кумарина. Эти вещества замедляют и останавливают рост раковых опухолей в легких, не оказывая при этом никакого влияния на естественные процессы деления здоровых клеток [4].

1.5 Раннее известные методы синтеза кумаринов.

1. Реакция Костанецкого-Робинсона, заключающаяся в нагревании *o*-гидроксиарилкетона с ангидридом и натриевой солью кислоты, но он не является надежным методом получения кумаринов, так как при применении этого способа могут образоваться кумарин (I), хромон (II) и ацильное производное кетона (III) [2] (Схема 1).

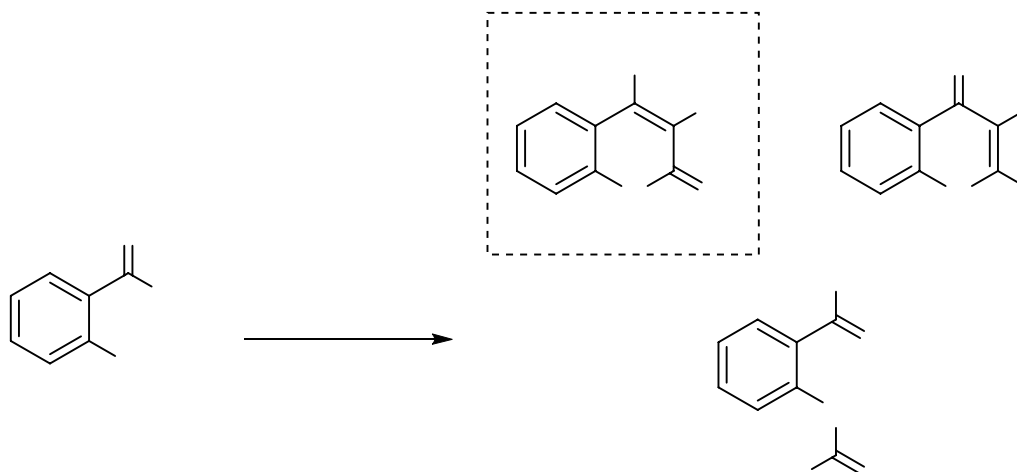


Схема 1

2. Синтез кумарина по Перкину. Реакция салицилового альдегида с уксусным ангидридом в присутствии катализатора по схеме. Недостатком способа получения являются низкие выходы и невозможность получения 4 замещенных кумаринов (Схема 2).

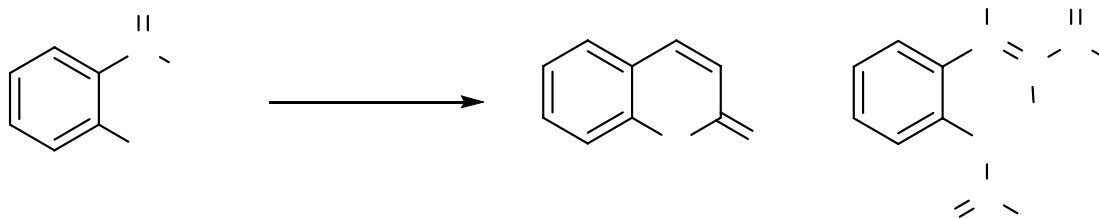


Схема 2

3. Кумарины также получают по реакции Кновенагеля при взаимодействии салицилового альдегида и метиленактивных соединений, например малонового эфира. Однако, выходы данной реакции иногда бывают меньше реакции Перкина (Схема 3).

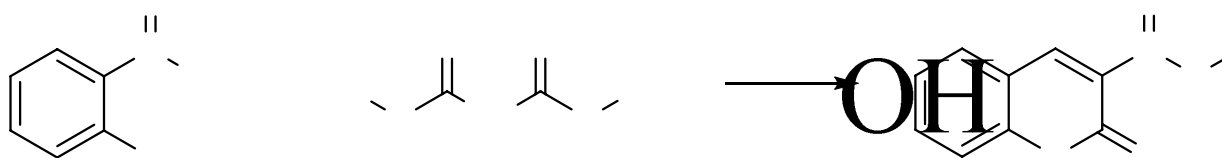


Схема 3

Глава 2. Экспериментальная часть

2.1 Синтез кумаринов

Нами была поставлена цель разработать метод получения новых производных кумарина. В основе предлагаемого метода лежит однореакторное окисление и гидролиз 2-амино-4-алкил(арил)-4*H*-хромен-3-карбонитрилов **1**, получаемых по трехкомпонентной реакции из замещенного фенола, карбонильного соединения и малононитрила.

Ход работы.

1. Смесь 0,2 ммоль фенола (резорцин или нафтол-1), 0,2 ммоль малонитрила, 0,2 ммоль альдегида и каталитических количеств пиперидина в 10 мл этилового спирта кипятили при интенсивном перемешивании на магнитной мешалке в течении 10 минут. Далее реакцию массу охладили. Выпавший осадок отфильтровали, промыли этанолом и водой (Схема 4).

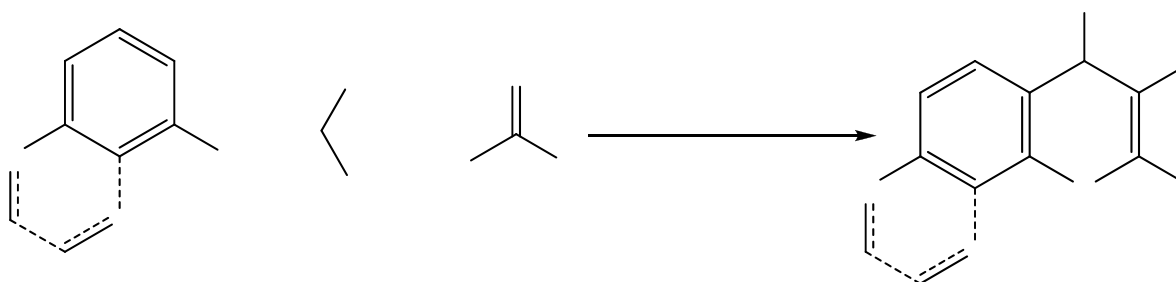


Схема 4

2. Смесь 0,2 ммоль соединения **1** и 0,05 ммоль оксида иода (V) в 10 мл 70% уксусной кислоты кипятили при интенсивном перемешивании на магнитной мешалке в течении 15 минут. Далее добавляли четырехкратный избыток воды, выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и перекристаллизовали из уксусной кислоты (в случае использования нафтола-1) или смеси этанол-вода (в случае использования резорцина) (Схема 5).

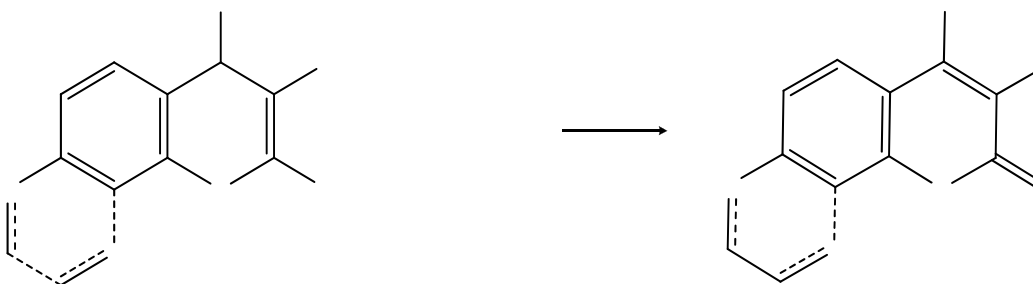


Схема 5

Результаты исследования: **X**

ОН

+

С помощью окисления и гидролиза 2-амино-4-алкил(арил)-4Н-хромен-3-карбонитрилов **1**, получаемых по трехкомпонентной реакции из замещенного фенола, карбонильного соединения и малонитрила, мы получили производные кумарина, обладающие флуоресценцией. Таким образом, был разработан новый метод получения кумаринов.

2.2. Установление структуры синтезированного соединения.

Строение синтезированных соединений доказано современными физико-химическими методами анализа: ЯМР ^1H (ядерно-магнитный резонанс) и ИК спектроскопией, масс-спектрометрией и данными рентгеноструктурного анализа.

На рисунках представлены примеры результатов анализов ЯМР ^1H (рис.1), ИК спектроскопией (рис.2) и масс-спектрометрией (рис.3) для некоторого производного кумарина:

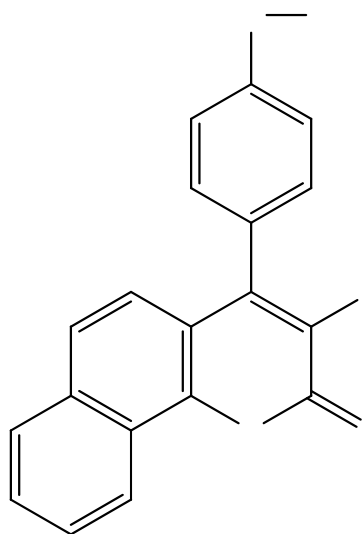


Схема 6

Так же рентгеноструктурный анализ (рис.4) для кумарина:

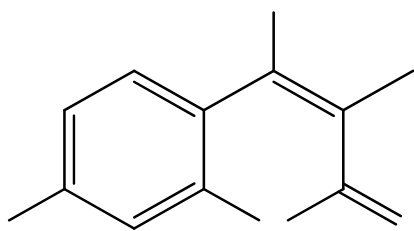


Схема 7

На данной стадии работы мы не изучали комплексно все фотохимические свойства полученных кумаринов, а остановились лишь на визуальном наблюдении люминесцентных свойств синтезированных соединений.

Как и ожидалось, растворы всех синтезированных производных кумарина обладают интенсивной флуоресценцией, что является еще одним доказательством структуры синтезированных соединений.

НО

Заключение

Выводы

1. В ходе анализа ранее известных способов получения кумаринов было выяснено, что они обладают рядом недостатков.
2. Был осуществлен трехкомпонентный синтез 2-амино-4-алкил(арил)-4*H*-хроменов – исходных соединений для синтеза кумаринов
3. Был осуществлен процесс окисления 2-амино-4-алкил(арил)-4*H*-хроменов до соответствующих производных кумарина действием различных окислителей.
4. Были изучены закономерности протекания реакции, подобрать оптимальные условия для синтеза. Выяснено, что оптимальным окислителем 2-амино-4-алкил(арил)-4*H*-хроменов является оксид иода (V).
5. Был разработан новый метод получения производных кумарина. Таким образом были получены как известные кумарины, так и ранее не описанные в литературе производные кумарина.
6. Изучены спектрально-люминесцентные свойства синтезированных кумаринов, в результате чего была обнаружена флуоресценция его растворов.

Список литературы:

1. Кузнецова М.А. Лекарственное растительное сырье и препараты. - 1987, с.203.
2. Эльдерфилд Р. (ред.) Гетероциклические соединения. Том 2. - 1954, с.136.
3. Сироткина Е.Е. (ред.) Выделение и анализ природных биологически активных веществ. Изд-во. Том. гос. ун-та, 1987, 180-184 с.
4. Charles T. Eason 2. Anticoagulant poisons // Vertebrate pesticide toxicology manual (poisons). — New Zealand Department of Conservation, 2001, с. 41-74.
5. Kobayashi H, Ogawa M, Alford R, Urano Y New strategies for fluorescent probe design in medical diagnostic imaging. Chem. Rev. - 2010, с. 503-505
6. United States Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Documentation for Immediately Dangerous To Life or Health Concentrations (IDLHs): Warfarin. Centers for Disease Control and Prevention -1996, с. 178-180

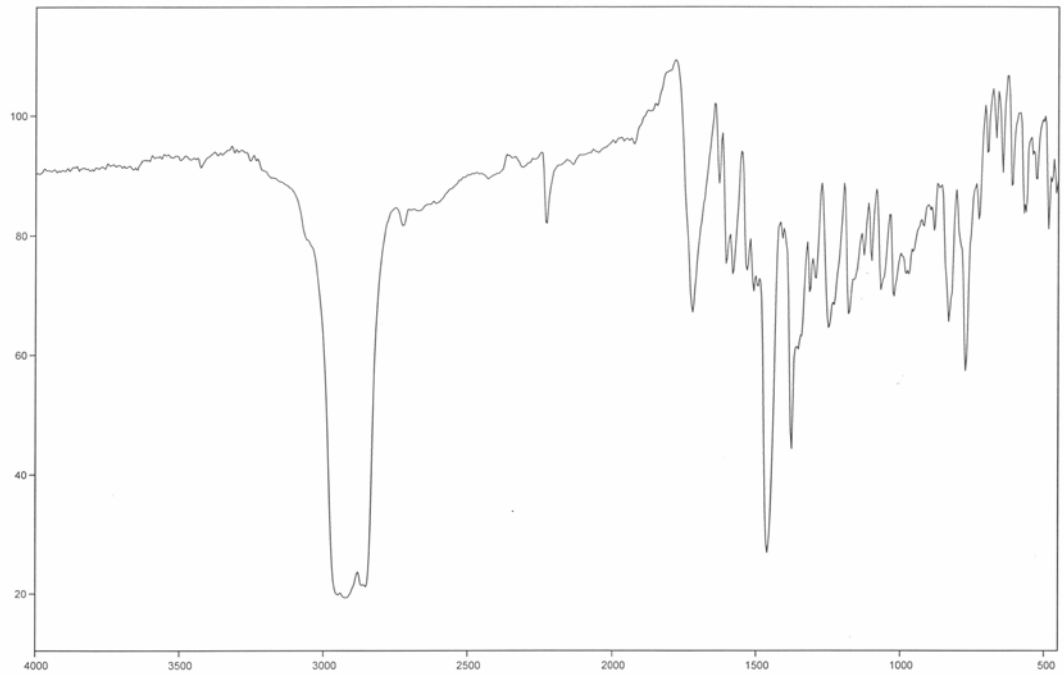


Рисунок 2. ИК спектроскопия

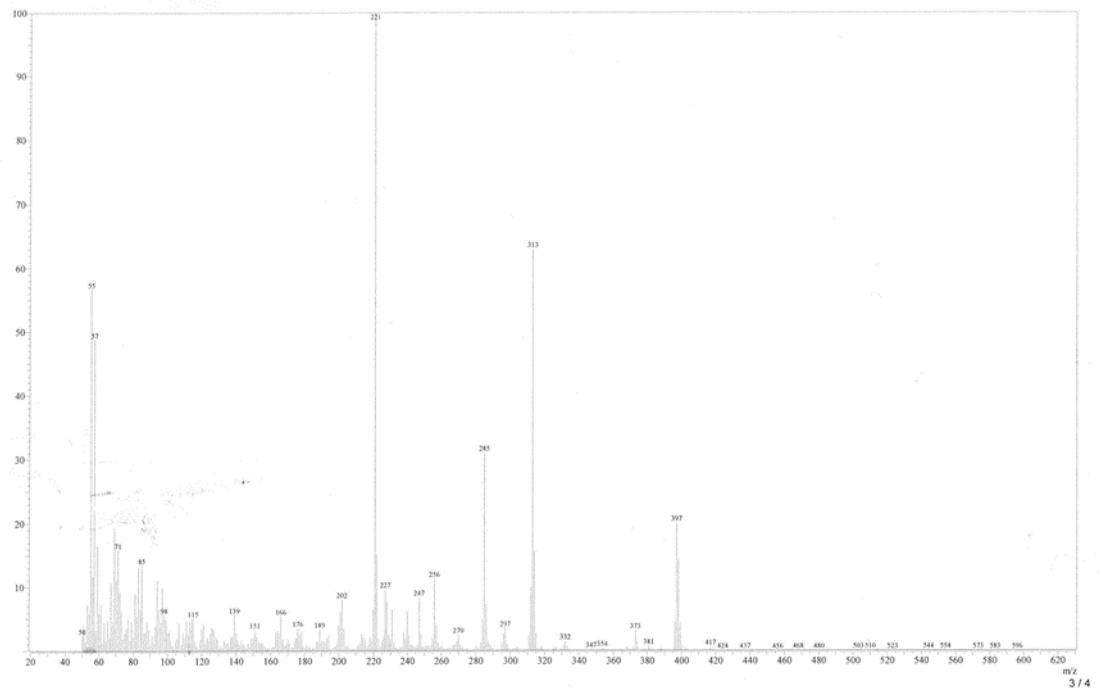


Рисунок 3. Масс-спектрометрия

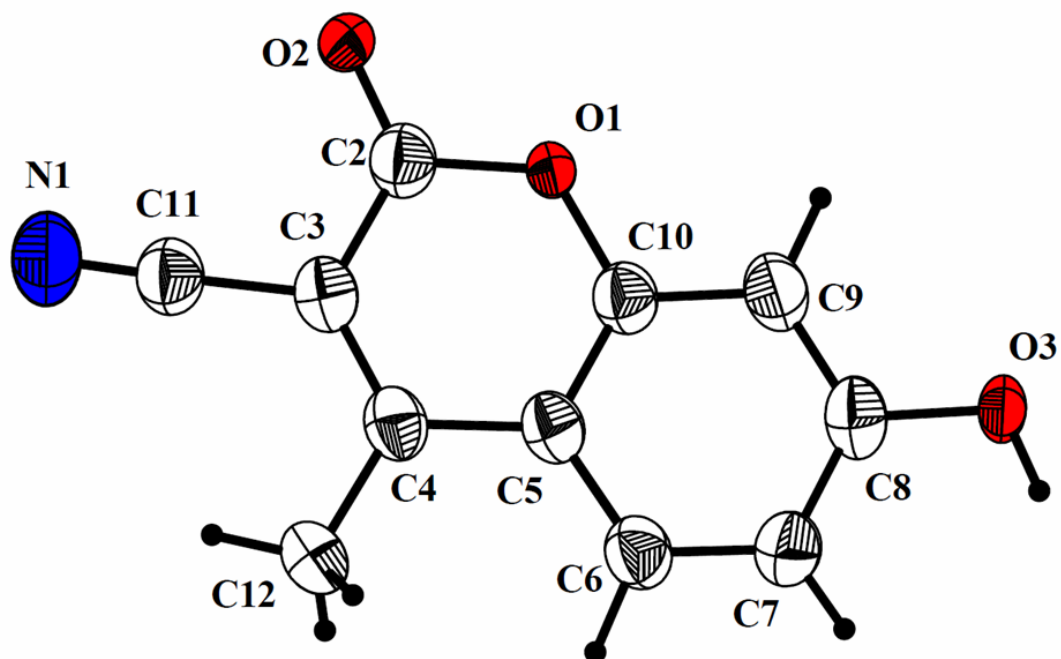


Рисунок 4. Рентгеноструктурный анализ