ПОЛУЧЕНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ КЛАССА 2H-ХРОМЕНА КЕТАЛИЗАЦИЕЙ 1,2,4-ТРИАЗОЛИЛЭТАНОНОВ

PREPARATION OF AROMATIC DERIVATIVES OF 2H-CHROMENE CLASS BY KETALIZATION OF 1,2,4-TRIAZOLYLETHANONES

CZU: 544.142.3:547.576 **https://doi.org/10.59295/spd2025e.100**

Марина ЧАБАНОВА
ORCID: 0009-0009-2044-5975
E-mail: marina.zveaghinteva@sti.usm.md
Молдавский государственный университет, Кишинэу, Республика Молдова

Евгения СТЫНГАЧ
ORCID: 0000-0003-0731-3424
E-mail: eugenia.stingaci@sti.usm.md
Молдавский государственный университет, Кишинэу, Республика Молдова

Флюр МАКАЕВ
ORCID: 0000-0002-3094-1990
E-mail: fliur.macaev@sti.usm.md
Молдавский государственный университет, Кишинэу, Республика Молдова

Summary. *In this work the peculiarities of the ketalization reaction of aromatic 1,2,4-triazolylethanones under conditions of aldol-croton condensation with the participation of salicylic aldehyde derivatives with substituents in the third and fifth positions are considered. In the framework of this work it was found that the presence of an ortho-para orientant in the benzene ring of the initial aldehyde increases the basicity of the hydroxyl group, which contributes to the closure of the six-membered oxygen-containing cycle, as well as the presence of an electron-acceptor group in the initial triazolyl ketone also contributes to the formation кетализация,: 1,2,4-triazole and 2H-chromene, forming the central part of many biologically active natural products as well as synthetic therapeutic agents. The structure of the obtained compounds was confirmed by spectral data and elemental analysis.*

Keywords: *aldol-crotonic condensation, salicylic aldehyde, 1H-1,2,4-triazole, biological activity.*

ВВЕДЕНИЕ

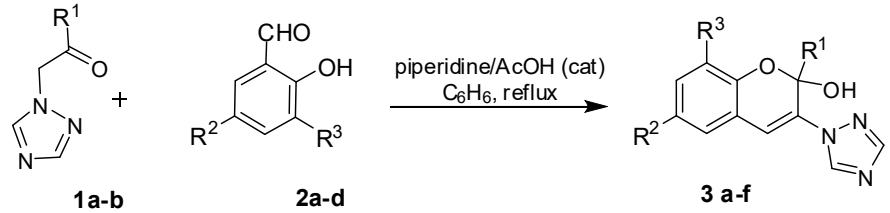
Известно, что в последние годы производные 1,2,4-триазола широко используются как в медицинской практике в качестве противогрибковых (флуконазол, итраконазол, терконазол, позаконазол, вориконазол), противовирусных (рибави-

рин), противоопухолевых (анастрозол, летрозол), психоактивных (алпразолам, триазолам, эстазолам и другие) препаратов [1-5], так и в сельском хозяйстве как системные фунгициды (тебуконазол, диниконазол и т.д.) и росторегулирующие соединения [6]. Триазольные производные отличаются высокой активностью при низкой концентрации и хорошей растворимостью. Особый интерес представляют соединения содержащие в своем составе фрагменты нескольких классов с потенциальной биологической активностью [8-12]. Поэтому поиск новых соединений является оправданным.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как сообщалось ранее в условиях альдольно кротоновой конденсации с участием алкил-, арил-триазолилкетонов и ароматических альдегидов протекает с образованием замещенных *N*-винил-1.2.4-триазолов, которые проявляют широкий спектр противогрибковой активности [14]. В тех же условиях замена ароматических альдегидов на производные салицилового альдегида приводит к формированию циклических соединений -хроментриазолов [15]. При этом образующийся *N*-винил-1.2.4-триазол подвергается кетализации с образованием полукеталя.

Было отмечено, что наличие орто-пара ориентантов в молекуле исходного альдегида положительно влияло на формирование (замыканию) цикла, как и наличие электроноакцепторного заместителя такого как хлор в исходном 1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанон **1a** приводило к получению циклического продукта согласно схеме.



1a-b **2a-d** **3 a-f**

1a R^1=2,4-diClC_6H_3
1c R^1=Ph

2a R^2=H, R^3=Me
2b R^2=H, R^3=Me
2c R^2=O-Me, R^3=H
2d R^2=Br, R^3=H

3a R^1= 2,4-diClC_6H_3, R^2=Me, R^3=H, 75%
3b R^1= 2,4-diClC_6H_3, R^2=H, R^3=Me, 99%
3c R^1=Ph, R^2=O-Me, R^3=H, 60%
3d R^1=Ph, R^2=H, R^3=Me, 60%
3e R^1=2,4-diClC_6H_3, R^2=O-Me, R^3=H, 75%;
3f R^1=2,4-diClC_6H_3, R^2=Br, R^3=H, 89%;

Схема реакции кетализации с участием производных салицилового альдегида.

Структура полученных продуктов **3a-f** установлена на основании спектральных данных. Так в ИК-спектре присутствуют интенсивные полосы ⌇(C=N) при 1586-1589 $см^{-1}$ ⌇(OH), при 1227-1238, при 1093-1098 $см^{-1}$ ™(-CH-N) триазольного цикла. В спектре ПМР характерно наличие триазольных синглетов при δ_H 7,5-8,5

м.д., синглетнрого сигнала гидроксила при δ_H 8-9 м.д.Отличительной особенностью спектра ЯМР ^{13}C является наличие четвертичного углерода при гидроксильной группе при δ_C 95-100 м.д. и сигнала углеродного атома связанного с кислородом шестичленного цикла при – 150-155 м.д..

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на нагревательном столике Boetius. ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum100 FT-IR. Спектры ЯМР ^1H, ^{13}C записывали на спектрометре Avance III Bruker 400 (400, 100 МГц). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C проводили при помощи экспериментов $^1H/^{13}C$ DEPT, $^1H/^1H$ COSY - 45, $^1H/^{13}C$ HMQC,$^1H/^{13}C$ HMBCи$^1H/^1H$ NOESY. Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol, проявление – парами I_2. Для выделения продуктов реакций применяли колоночную хроматографию на силикагеле Fluka-60. Данные элементного анализа всех соединений отвечали вычисленным.

Общая методика синтеза 2*H*-хроменолов.

К раствору, содержащему (0,01 моль) триазолил кетона и (0,011моль) салицилового альдегида или его производного, в 30 мл бензола добавляют смесь пиперидина/уксусной кислоты в каталитических количествах (0,043 г.(0,0005моль): 0,105 г.(0,0017моль)). Смесь кипятят в течение 5-20ч (контроль ТСХ) с азеотропной отгонкой образующейся воды (насадка Дина-Старка), охлаждают до комнатной температуры, промывают органический слой водой, отделяют и сушат Na_2SO_4. Растворитель отгоняют, остаток кристаллизуют [15].

2-(2,4-Дихлорфенил)-6-метил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол 3a.

Выход: 75%. Светло желтые кристаллы (этанол), т. пл. 176-178°C. ИК-спектр (ν, $см^{-1}$): 3673, 2987, 2902, 1662, 1611, 1586, 1492, 1379, 1279, 1259, 1238, 1136, 1093, 1027, 973, 901, 869, 828, 779, 670. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/ Гц) 8.78 с(1H), 8.46 с(1H), 8.04 д(1H, *J*= 9.1), 7.96 с(1H), 7.48 с(1H), 7.47 дд(1H, *J*= 6.2, 2.3), 7.27 с(2H), 7.14 дд(1H, *J*= 8.3, 2.2), 6.89 д(1H, *J*= 8.2), 2.30 с(3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц , ДМСО-d_6, δ, м.д.) 152.05, 148.66, 144.32, 137.10, 134.82, 133.92, 131.35, 131.22, 131.06, 130.35, 129.31, 128.49, 127.13, 119.39, 118.58, 116.11, 95.58, 20.61. Вычислено, %: C, 57.77; H, 3.50; Cl, 18.95; N, 11.23; O, 8.55. $C_{18}H_{13}Cl_2N_3O_2$. Получено, %: C, 57.28; H, 3.15; N, 10.84.

2-(2,4-Дихлорфенил)-8-метил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол 3b.

Выход: 99%. Белые кристаллы (этанол), т. пл. 120-121°C. ИК-спектр (ν/$см^{-1}$): 3602, 3119, 2967, 2880, 1589, 1508, 1468, 1440, 1379, 1278, 1232, 1207, 1098, 1025, 1027, 998, 976, 883, 802, 779, 645, 672. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д.,

J/ Гц) 8.74 с(1H), 8.46с (1H), 8.05д(1H, *J*= 8.0), 7.95 д(1H, *J*= 2.9), 7.48 дд(1H, *J*= 8.6, 2.0), 7.30 кв(2H, *J*= 3.9, 2.9), 7.21 д(1H, *J*= 7.4), 6.98 т(1H, 7.5), 2.13 с(3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц , ДМСО-d_6, δ, м.д.) 152.03, 148.81, 144.34, 137.18, 134.83, 134.02, 132.05, 131.34, 130.42, 128.98, 127.11, 126.18, 125.06, 121.71, 119.78, 118.33, 95.73, 15.64. Вычислено, %: C, 57.77; H, 3.50; Cl, 18.95; N, 11.23; O, 8.55. $C_{18}H_{13}Cl_2N_3O_2$. Получено, %: C, 57.28; H, 3.09; N, 10.87.

6-Метокси-2-фенил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол 3c.

Выход 60%. Кристаллы белого цвета (этанол), т. пл. 129-131 °C. ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 3605, 3108, 2933, 1514, 1491, 1449, 1276, 1269, 1232, 1129, 1206, 1147, 1040, 1019, 962, 892, 771, 674. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/ Гц) 8.58 с(1H,OH), 8.32 с(1H), 8.00 с(1H), 7.50 дд(2H, *J*= 7.8, 2.0), 7.34(с, 1H), 7.31 д(3H, *J*= 1.7), 7.09 т(1H, *J*= 1.7), 6.87 д(2H, *J*= 1.7), 3.74 с(3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц , ДМСО-d_6, δ, м.д.) 154.42, 151.89, 144.52, 143.95, 141.22, 131.58, 129.24, 128.54, 126.44, 119.42, 118.28, 116.93, 116.63, 112.49, 97.62, 56.04. Вычислено, %: C, 67.28; H, 4.71; N, 13.08; O, 14.94. $C_{18}H_{15}N_3O_3$. Получено, %: C, 66.78; H, 4.39; N, 12.58.

8-Метил-2-фенил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол 3d.

Выход: 60%, т. пл. 189-191°C. Кристаллы белого цвета (метанол). ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 3189, 3110, 2990, 1507, 1467, 1452, 1439, 1383, 1227, 1244, 1200, 1116, 1105,957, 917, 884,782, 762, 670. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/ Гц) 8.61 с(1H, OH), 8.36 с(1H), 8.00 с(1H), 7.57 – 7.48м (2H), 7.38 – 7.24 м(5H), 7.17 д(1H, *J*= 7.4), 6.94 т(1H, *J*= 7.5), 2.13 с(3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д.) δ 151.82, 148.76, 144.02, 141.47, 132.04, 130.85, 129.23, 128.53, 126.43, 126.01, 124.91, 121.68, 118.73, 118.46, 97.94, 15.73. Вычислено, %: C, 70.81; H, 4.95; N, 13.76; O, 10.48. $C_{18}H_{15}N_3O_2$. Получено, %: C, 70.421; H, 4.57; N, 13.38%.

2-(2,4-дихлорфенил)-6-метокси-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол 3e.

Выход: 75%, т. пл. 178-180°C. Кристаллы белого цвета (метанол). ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 3605, 3108, 2933, 1514, 1491, 1449, 1276, 1269, 1232, 1129, 1206, 1147, 1040, 1019, 962, 892, 771, 674

Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/ Гц) δ 8.77 с(1H), 8.46 с(1H), 8.06 д(1H, *J*= 9.1), 7.97 с(1H), 7.48 дк(2H, *J* = 4.4, 2.2), 7.30 с(1H), 7.10 д(1H, *J* = 2.7), 6.98 – 6.88 м(1H), 3.77 с(3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д.) δ 154.49, 152.10, 144.65, 144.29, 137.13, 134.83, 133.90, 131.25, 130.36, 129.93, 127.15, 119.34, 119.16, 117.12, 116.79, 112.45, 95.49, 56.05. Вычислено, %: C, 55.40; H, 3.36; N, 10.77; O, 12.30. $C_{18}H_{13}Cl_2N_3O_2$. Получено, %: C, 55.07; H, 3.11; N, 10.38%.

6-Бромо-2-(2,4-дихлорфенил))- 3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол 3f.

Выход: 89%, т. пл. 193-195 °C. Кристаллы белого цвета (метанол). ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 3113, 3082, 2989, 1660, 1584, 1480, 1341, 1259, 1250, 1129, 1088, 999, 898,

825, 784, 677, 663. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., J/ Гц) δ 9.16 с(1H), 8.49 – 8.46 м(1H), 8.05 – 7.97 м(1H), 7.93 с(1H), 7.66 д(1H, *J*= 2.6), 7.44 дт(2H, *J*= 9.2, 2.6), 7.33 с(1H), 7.28 с(1H), 6.93 с(1H, *J* = 8.7). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д.) δ 151.96, 149.82, 144.42, 136.33, 135.26, 133.70, 133.30, 131.12, 130.47, 130.37, 130.04, 127.27, 120.89, 118.59, 113.59, 95.74. Вычислено, %: C, 46.50; H, 2.30; N, 9.57; O, 12.30. $C_{17}H_{10}BrN_3O_2$. Получено, %: C, 46.10; H, 2.07; N, 9.38%.

ВЫВОДЫ

Предложен новый метод синтеза замещенных хроментриазолов взаимодействием арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов с салициловыми альдегидами в условиях альдольно-кротоновой конденсации. Показано, что характер образующихся продуктов реакции зависит как от природы заместителя исходных триазолилэтанонов, так и от заместителя салицилового альдегида.

Работа выполнена в рамках проекта “Chemical study of secondary metabolites from local natural sources and valorization of their application potential basing on broadening molecular diversity with multiple functionality (MetNatVal)”), № 010601,

ЛИТЕРАТУРА:

1. STRZELECKA, M., SWIATEK, P. 1,2,4-Triazoles as important antibacterial agents. In: *Pharmaceuticals*. 2021, nr. 14(3), pp. 224. ISSN: 1424-8247.
2. RODRIGUES S. et al. A Review on Chemistry and Methods of Synthesis of 1,2,4-Triazole Derivatives. In: *The chemical record.* 2024, nr. 25(1), e202400190. ISSN:1527-8999.
3. SHARMA, V et al. Recent advancement in the discovery and development of cox-2 inhibitors: insight into biological activities and sar studies (2008–2019). In: *Bioorganic Chemistry.* 2019, nr. 89, pp.103007. ISSN: 0045-2068.
4. JHA, M. et al.. Recent advancement in the discovery and development of anti-epileptic biomolecules: an insight into structure activity relationship and docking. In: *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020, nr. 153, pp. 105494. ISSN: 0928-0987.
5. SAVELIEFF, M.G., NAM, G., KANG, J., LEE, H.J., LEE, M., LIM, M.H. Development of multifunctional molecules as potential therapeutic candidates for alzheimer’s disease, parkinson’s disease, and amyotrophic lateral sclerosis in the last decade. In: *Chemical Reviews.* 2019, nr. 119(2), pp. 1221-1322. ISSN: 0009-2665.
6. GUANGRONG C. GUANQIANG Z., DIANFENG Z, NAIJIE F. Synthesis and Biological Evaluation of 3,3-Dimethyl-1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)butan-2-One Derivatives as Plant Growth Regulators. In: *Chem. Res. Chinese Universities*, 2019, 35(2), 221-228.

7. MAKAR, S., SAHA, T., SINGH, S.K. Naphthalene, a versatile platform in medicinal chemistry: sky-high perspective. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019, nr.161, pp.252-276. ISSN: 0223-5234.
8. BALBHEEN J. at al. Design, synthesis and biological evaluation of chromene-oxadiazole amide hybrids with phenolic acids. In: *Journal of Molecular Structure*. 1332(2):141700, ISSN: 0022-2860.
9. MASHHADINEZHAD, M., MAMAGHANI, M., RASSA, M., SHIRINI, F. A Facile green synthesis of chromene derivatives as antioxidant and antibacterial agents through a modified natural soil. In: *Chemistry Select*. 2019, nr. 4, pp. 4920-4932. ISSN: 1618-2642.
10. GANDHI, D. et al. Synthesis, characterization and evaluation of novel benzothiazole clubbed chromene derivatives for their anti-inflammatory potential. In: *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2018, nr. 193(12), pp. 840–847. ISSN: 1042-6507.
11. CHOUGALA, N. M. et al .Green, unexpected synthesis of bis-coumarin derivatives as potent anti-bacterial and anti-inflammatory agents. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, nr. 143, pp. 1744-1756. ISSN: 0223-5234.
12. FOUAD, S. A. et al. Synthesis of chromen-2-one, pyrano[3,4-c]chromene and pyridino [3,4-c] chromene derivatives as potent antimicrobial agents. In: *Croatica Chemica Acta*. 2018, nr. 91(1), pp. 99–107. ISSN: 0011-1643.
13. GEORGAKI S., et al. Phenoxodiol, an anticancer isoflavene, induces immunomodulatory effects *in vitro* and *in vivo.* In*: Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2009, 13(9b):3929–3938. ISSN- 1582-1838.
14. STINGACI Eet al. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2020, nr. 30(17), pp. 127368. ISSN: 0960-894X.
15. ZVEAGHINTSEVA, M. et al. Chromenols derivatives as novel antifungal agents. synthesis, in silico and *in vitro* evaluation biological evaluation and molecular docking. In: *Molecules*, 2021, nr. 26(14), pp. 4304. (IF: 4.411). ISSN 1420-3049 (Online).