

Министерство образования и науки Российской Федерации  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра Органическая и биоорганическая химия

**МОДИФИЦИРОВАННЫЙ СИНТЕЗ ГАНЧА В РЯДУ  
ЗАМЕЩЕННЫХ 2Н-ПИРАН-2-ОНОВ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 4 курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Рудник Елизаветы Сергеевны

Научный руководитель

д.х.н. профессор

\_\_\_\_\_

Федотова О.В.

дата, подпись

Заведующий кафедрой

д.х.н. профессор

\_\_\_\_\_

Федотова О.В.

дата, подпись

Саратов 2016 год

## Введение

**Актуальность и цель работы.** Соединения, содержащие 2Н-пираноновый фрагмент известны более 100 лет. Но наиболее широкое использование в органическом синтезе они получили в последние годы. Наличие этого фрагмента в составе природных структур растений, животных, морских организмов, бактерий, насекомых и его участие в метаболических процессах говорит о высокой фармакофорности пиран-2-онов. Многие из 2Н-пиранонов используются в качестве прекурсоров в синтезе фармакологически активных соединений, таких как ингибиторы ВИЧ-протеазы, ВИЧ 1-интегразы, противогрибковых препаратов, кардиостимуляторов, противомикробных средств, феромонов и гормонов роста растений. Конденсированные производные пиран-2-нов проявляют противораковую, антибактериальную и противовирусную активности. Все это представляет большой интерес для исследования данного класса соединений.

Анализ периодической печати показывает, что химия соединений пиран-2-онового ряда изучена в незначительной степени, что весьма неоправданно, учитывая их высокий потенциал. Введение новых азотосодержащих фармакофорных группировок позволит значительно расширить спектр биологической активности пиранонов.

В связи с вышесказанным **целью настоящей работы** явилось изучение поведения 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она в условиях классической реакции Ганча с замещенными ароматическими альдегидами и ацетатом аммония, как нуклеофильным реагентом, при нагревании и микроволновой активации реакционной массы в условиях ее «one-pot» проведения.

При это решались следующие **задачи**:

1. Определение направления протекания реакции Ганча с участием 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она, ароматических альдегдов и ацетата аммония в классических условиях;
2. Изучение влияния микроволнового излучения на исследуемый процесс;

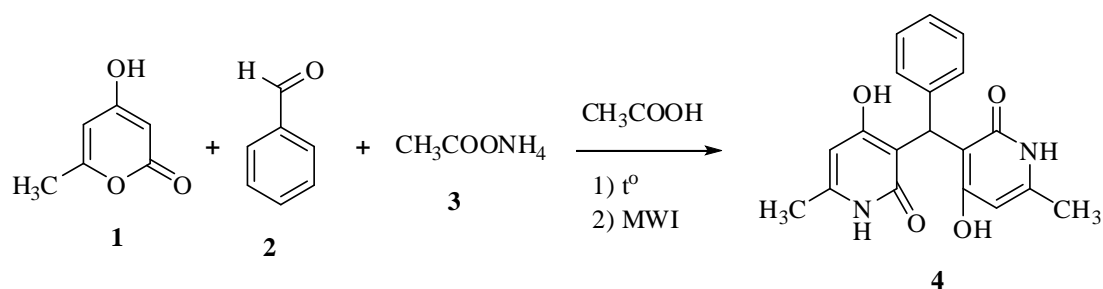
3. Установление строения и структурных особенностей вновь синтезированных соединений.

### Основное содержание работы

Анализ литературного обзора показывает, что наиболее интересными направлениями в современном органическом синтезе являются многокомпонентные реакции, позволяющие сокращать время получения целевых продуктов путем уменьшения числа стадий синтеза до одной. Помимо этого, сокращение числа стадий приводит к уменьшению использования растворителей, что согласуется с одной из концепций «зеленой химии». Замещенные 2Н-пиран-2-оны обладают широким спектром физиологической активности, что привлекает внимание к изучению их свойств. Однако химия природных и синтетических пира-2-онов представлена в периодической печати единичными примерами. Введение 2Н-пиран-2-онов в многокомпонентную реакцию Ганча позволит значительно расширить представления об их свойствах.

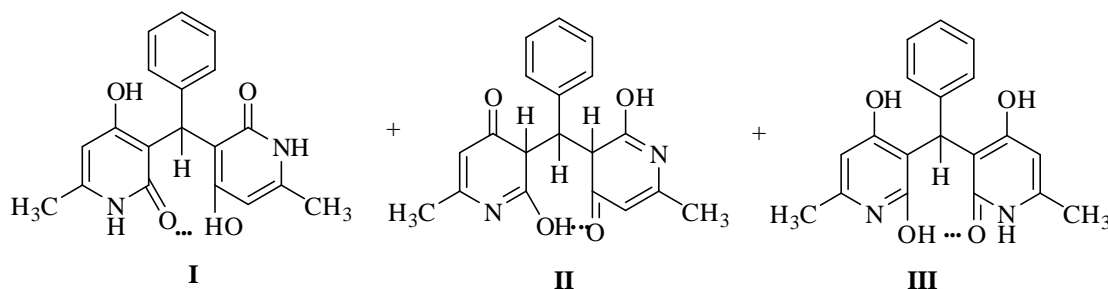
Нами впервые в многокомпонентную реакцию Ганча введены 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-он, ароматические альдегиды и ацетат аммония.

Установлено, что при взаимодействии 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она, бензальдегида и ацетата аммония как при кипячении в ледяной уксусной кислоте, так и под воздействием микроволнового излучения единственным продуктом реакции становится 3,3'-(фенилметил)бис(4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1Н)-он) (**4**):



При этом данное превращение сопровождается конденсацией пиран-2-она с альдегидом в бисаддукт, раскрытием лактонных циклов в слабоосновной среде и рециклизацией в биспиридин-2-оновую систему.

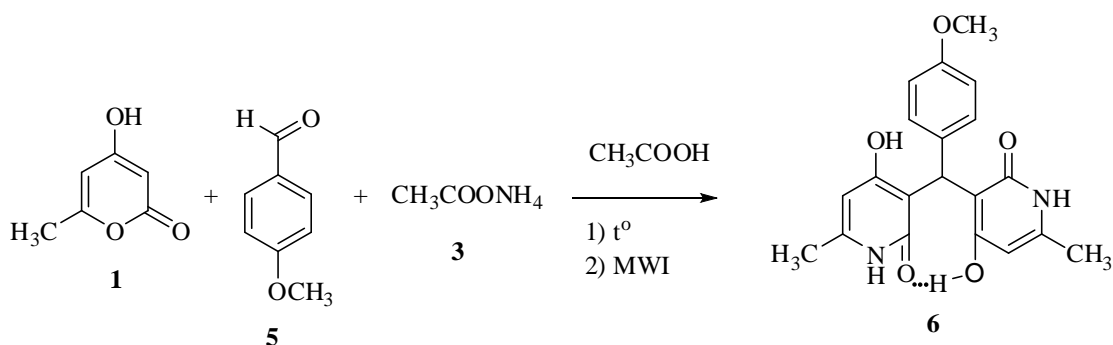
На основании данных ЯМР  $^1\text{H}$  спектров, записанных в ацетоне- $\text{d}_6$ , для соединения **4** реализуются три формы, обусловленные кето-енольной и лактим-лактаминной таутомериями за счет оксофункции при  $\text{C}_4$  гетерокольца и амидного карбонила при  $\text{C}_2$  пиридин-2-онового цикла:



Так, в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре соединения **4** присутствуют синглеты, соответствующие N-H протонам амидных групп формы **I** при 12.38 м.д., уширенный синглет при 11.19 м.д. отвечает протонам енольных гидроксильных групп форм **I,III**, синглеты при 10.83 м.д. и 10.68 м.д. отвечают OH-группам в положении  $\text{C}_2$  (форма **II, III**). Винильные протоны представлены в виде синглетов при 6.01 м.д. и 5.98 м.д., причем расщепление соответствующих сигналов говорит о нахождении симметричных таутомеров **I** и **II** в трео-форме. Дополнительным подтверждением реализации именно трео-конформации является частичное расщепление сигнала OH-групп для формы **I**. Помимо этого, стабилизация трео-формы может достигаться за счет реализации внутримолекулярной водородной связи между атомом кислорода карбонильной группы и протоном гидроксильной группы.

О существовании трех таутомеров говорит присутствие в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре синглета метинового протона при 5.89 м.д., отвечающего форме **I**; мультиплета при 5.74-5.84 м.д. и двух дублетов при 5.20 м.д. ( $J=8$  Гц) и 5.37 м.д. ( $J=8$  Гц), согласующихся со спиновой системой трех метиновых протонов  $\text{CH}_a\text{-CH}_b\text{-CH}_c$  в форме **II** и синглета одного метинового протона для формы **III** при 4.86 м.д. Мультиплет ароматических протонов зафиксирован в области 7.03-8.06 м.д.; метильные группы проявляются в виде синглета при 2.27 м.д.

При введении в качестве карбонильной компоненты в исследуемые превращения 4-метоксибензальдегида характер продуктов, аналогично ранее рассмотренному примеру, не изменяется, независимо от условий проведения реакции. В результате так же образуется биспиридин-2-оновая система **6**, что можно объяснить склонностью к рециклизации пиран-2-она в данных условиях.



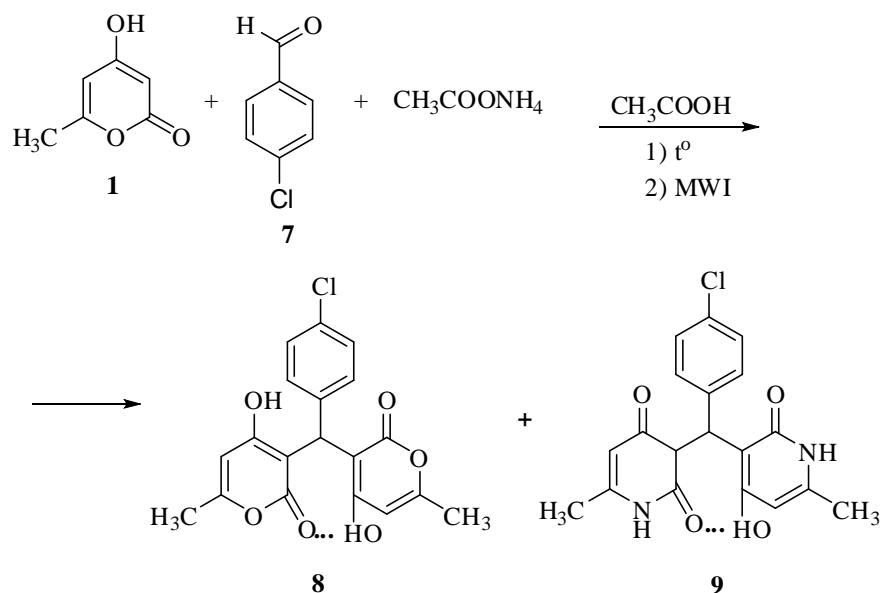
Строение полученного соединения подтверждено данными ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

Так, в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре 3,3'-((4-метоксифенил)метилден)бис(4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1H)-она) (**6**) присутствуют синглет протонов метильной группы при 2.27 м.д.; синглет метильной группы метоксильного фрагмента при 3.71 м.д.; мультиплет ароматических протонов в области 6.68 – 8.01 м.д. Наличие одного синглета метинового протона при 5.92 м.д. говорит о нахождении данного соединения в одной из возможных таутомерных форм – диенольной по положениям  $\text{C}_4$  пиридин-2-оновых циклов, в то время, как в положениях  $\text{C}_2$  в обоих циклах сохраняются кетонные функции,

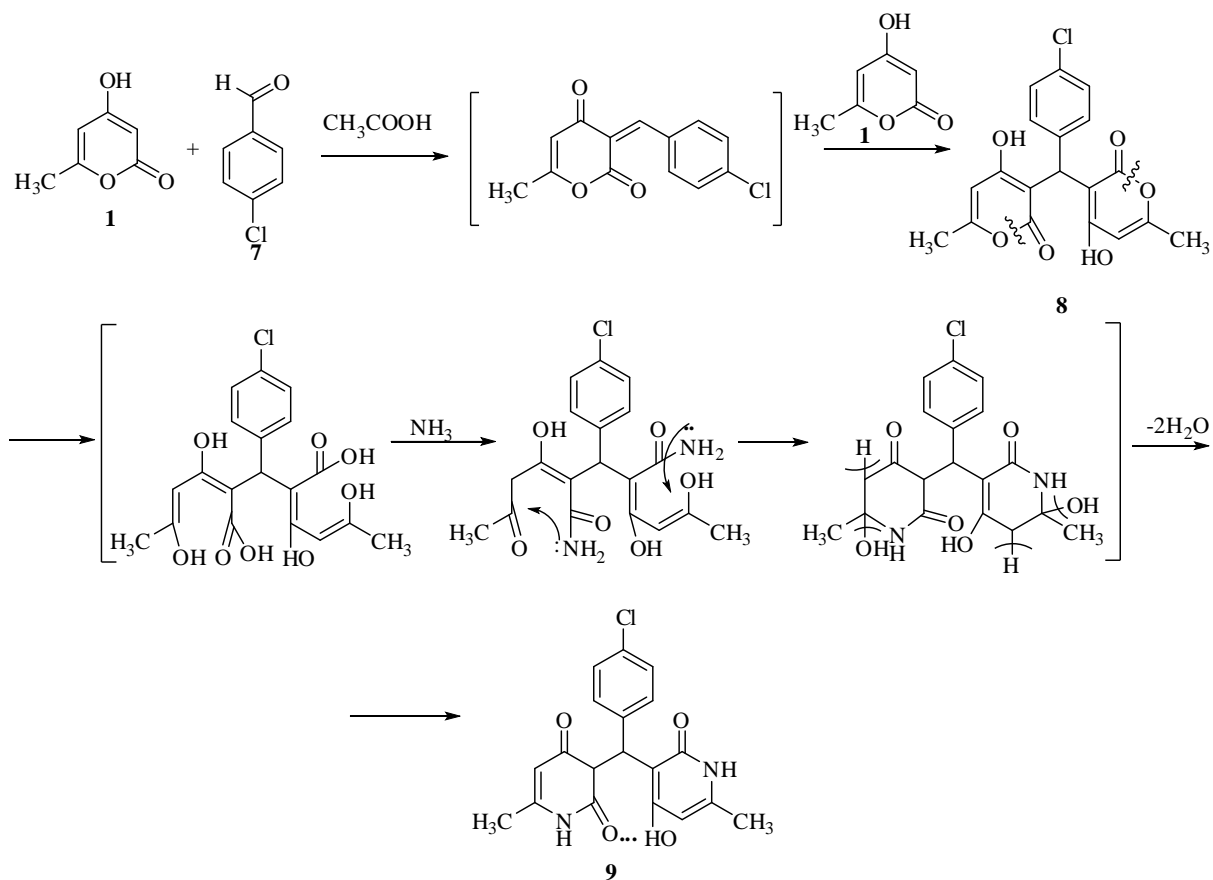
подтверждением чему является присутствие в спектре синглета двух протонов при 12.33 м.д., отвечающего циклическим N-H амидным группам. Енольные гидроксильные группы проявляются в виде двух уширенных синглетов при 11.53 м.д. и 11.90 м.д., причем асимметричность сигналов может свидетельствовать о вовлечении одной из групп во внутримолекулярную водородную связь с атомом кислорода амидной карбонильной группы второго пиридин-2-онового кольца. На основании этого можно предположить стабилизацию данной структуры также в трео-форме. Дополнительным подтверждением существования последней является частичное расщепление синглета винильных протонов пиридин-2-оновых колец при 6.00 м.д., которое говорит о том, что молекула соединения **6** действительно ассиметрична.

При переходе к электроноакцепторному заместителю в ароматическом кольце карбонильной компоненты общая тенденция к протеканию конкурентных процессов конденсации и рециклизации сохраняется, однако, последнее превращение реализуется не полностью. Это приводит к образованию в результате реакции Ганча с участием 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она, 4-хлорбензальдегида и ацетата аммония в условиях кипячения в ледяной уксусной кислоте и воздействия микроволнового облучения смеси биспиридин-2-она и его кислородсодержащего аналога- 3,3'-((4-хлорфенил)метилен)бис(4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она) (**8**).

Образование последнего облегчено вследствие использования более активной карбонильной компоненты – 4-хлорбензальдегида по сравнению с незамещенным аналогом и 4-метоксибензальдегидом. Следует отметить, что биспиран-2-он возникает в трео-форме, стабилизированной водородной связью.



Это позволяет предположить, что в рассматриваемых превращениях конденсация 4-гидрокси- 6- метил-2Н-пиран-2-она с альдегидом всё же является первоначальной стадией, и только бисаддукт уже частично претерпевает рециклизацию.

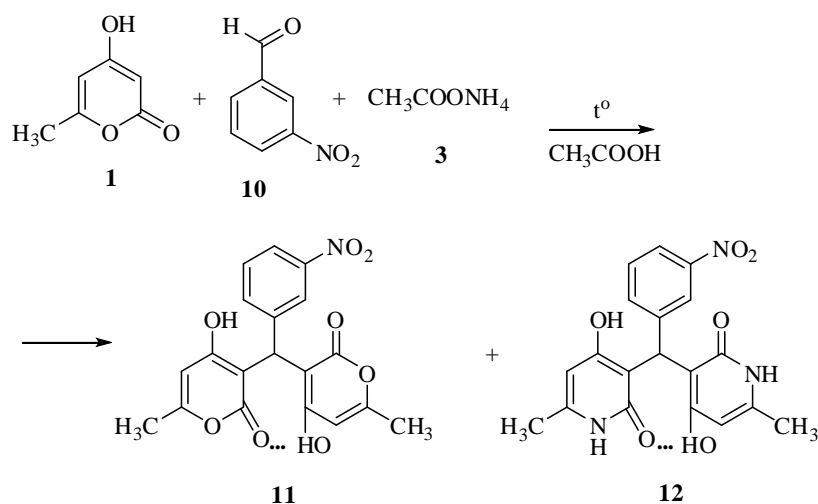


Строение продуктов **8-9** установлено на основании данных ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии. Так, в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре смеси наблюдаются синглет двух

протонов амидных групп биспиридин-2-она **9** при 12.95 м.д., уширенный синглет 6.10 м.д. для четырех винильных протонов присутствующих в обеих структурах, метиновый протон биспиран-2-оной структуры проявляется в виде синглета при 5.75 м.д., что позволяет сделать вывод о реализации в соединении **8** диенольной таутомерной формы с участием оксофункций при C<sub>4</sub>. Дополнительным доказательством этого является наличие в области 10.0-10.2 м.д. двух синглетов, характеризующих протоны енольных ОН-групп (10.02 м.д., 10.21 м.д.), причем один из сигналов уширен, что говорит о вовлечении его во внутримолекулярную водородную связь и является, как отмечалось выше, основанием для вывода о существовании 4-хлорфенилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она (**8**) в трео-форме. Для биспиридин-2-она **9**, согласно спектральным данным, реализуется таутомерная форма, в которой в одном из пиридиновых колец в положении C<sub>4</sub> кетонная группа, а в другом – енольная. Подтверждением этого является присутствие в области 5.9-6.0 м.д. двух дублетов, отвечающих метиновым протонам в общей спиновой системе типа –СН-СН- и наличие при 11.95 м.д. уширенного синглета одной енольной группы, также вовлеченной во внутримолекулярную водородную связь. На основании этого можно сделать предположение, что 3,3'-((4-хлорфенил)метиленис(4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1Н)-он) (**9**), так же существует в несимметричной трео-форме.

Введение в ароматический альдегид электроакцепторной нитрогруппы приводит к тому, что рециклизация пиран-2-онового фрагмента оказывается еще более затрудненной. При кипячении 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она, 3-нитробензальдегида и ацетата аммония реакционную смесь О- и N-содержащих гетероциклических бисаддуктов удается разделить, причем выход 3,3'-((3-нитрофенил)метиленис(4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она) (**11**) оказывается заметно выше (54% против 27 % для соединения **12**).





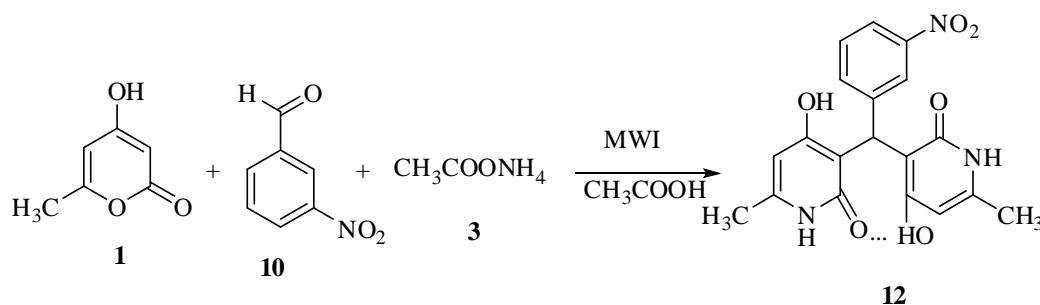
Это, в свою очередь, является подтверждением выдвинутого выше предположения о том, что рециклизации подвергается не исходный 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он, а бисаддукт по рассмотренному механизму.

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре 3-нитрофенилметилден-4-гидрокси-6-метил-2H-биспиран-2-она (**11**) наблюдается синглет протонов метильных групп при 2.49 м.д., мультиплет ароматических протонов в области 7.44-8.04 м.д., синглет винильных протонов при 6.05 м.д. Проявление метинового протона при 5.93 м.д. в виде одного синглета позволяет судить о том, что биспиран-2-он **11** находится в диенольной таутомерной форме, дополнительно стабилизированной внутримолекулярной водородной связью в виде трео-конформера, аналогично ранее рассмотренным структурам. Это подтверждается расщеплением сигналов, отвечающих енольным гидроксилам при 11.71 и 12.12 м.д. и уширением одного из них, как и в спектре соединений **8-9**.

ЯМР  $^1\text{H}$  спектр соединения 3,3'-((3-нитрофенил)метилден)бис(4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1H)-он) (**12**) содержит в себе синглет метильных протонов при 2.31 м.д., мультиплет ароматических протонов в области 7.54-8.38 м.д., синглет, отвечающий двум NH протонам амидных групп при 12.34 м.д., частично скоалесцированные уширенные синглеты протонов енольных гидроксильных групп при 11.08 м.д. и винильных протонов в области 6.00-6.20 м.д., говорящие о реализации трео-формы

соединения **12**. Синглет метинового протона при 5.83 м.д. дает основание судить о том, что 3,3'-((3-нитрофенил)метилден)бис(4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1H)-он (**12**) в данных условиях находится в диенольной форме.

При воздействии микроволнового излучения на смесь 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она, 3-нитробензальдегида и ацетата аммония единственным продуктом реакции оказался 3,3'-((3-нитрофенил)метилден)бис(4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1H)-он (**12**).



ЯМР  $^1\text{H}$  спектр продукта данного превращения в условиях облучения микроволнами аналогичен таковому для соединения **12**, выделенного в условиях нагревания.

Таким образом, впервые показано, что при введении в многокомпонентную реакцию Ганча 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она, ароматических альдегидов и ацетата аммония, вне зависимости от условий проведения реакции, не представляется возможным получение классических продуктов - симметричных систем ряда замещенных 1,4-дигидропиридинов. Превалирующим оказывается конкурентный процесс, сопровождающийся раскрытием лактонных колец в пиран-2-оне, амидированием карбоксильной группы и гетероциклизацией в пиридин-2-оновые структуры.

Сtereoхимические особенности полученных систем обусловлены образованием трео-форм, стабилизированных внутримолекулярной водородной связью между атомом кислорода карбонильной группы одного из гетероциклических фрагментов и протонов OH-группы другого, которая препятствует свободному конформационному вращению вокруг простой C-C-связи.

Влияние электронных свойств заместителей в ароматическом кольце альдегидов проявляется, вероятно, в повышении стабильности лактонных циклов в случае электроноакцепторных группировок (4-Cl; 3-NO<sub>2</sub>) и снижении активности электрофильных центров в промежуточно образующихся арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-онах к атаке нуклеофила.

### **Выводы**

1. Впервые в условиях трехкомпонентной реакции Ганча на основе 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она, ароматических альдегидов, ацетата аммония при термическом и микроволновом воздействии получены 3,3'-(арилметиленис)бис(4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-оны) с выходами от 27 до 52%.

2. Показано, что при наличии электроноакцепторных групп в карбонильной компоненте в реакции Ганча конкурирующим процессом для изучаемых субстратов является образование трео-3,3'-(арилметиленис)бис(4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-онов).

3. Методом ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопии выявлены структурные, в том числе конформационные, таутомерные особенности впервые полученных 3,3'-(арилметиленис)бис(4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-онов) и их несимметричных аналогов, содержащих 2Н-хромен-2-оновый фрагмент.