

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

**ФЕНИЛМЕТИЛЕНБИС-4-ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛ-2Н-ПИРАН-2-ОН
В РЕАКЦИЯХ С МОНО – И БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 4 курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Арязмовой Екатерины Михайловны

Научный руководитель

д.х.н. профессор

Федотова О.В.

Заведующий кафедрой

д.х.н. профессор

Федотова О.В.

Саратов 2016 год

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цель работы. В настоящее время быстрыми темпами развивается химия гетероциклических соединений. В частности, ведется поиск новых методов построения гетероциклов, которые будут обладать широким спектром биологической активности.

Известно, что пиран-2-оновое кольцо входит в состав биологически активных соединений, присутствующих в растениях, животных, морских организмах, бактериях, насекомых и при этом участвует в различных биологических процессах. Пиран-2-оновый фрагмент может выполнять роль синтетического метаболита. Доказано, что замещенные пиран-2-оны кроме антиоксидантных, антикоагулянтных и коронарорасширяющих свойств проявляют антибактериальную, противотуберкулезную, противо-пролиферационную активности.

Особо следует выделить противоопухолевую и противовирусную активности для рассматриваемого ряда соединений.

Введение биогенного элемента - азота может значительно расширить спектр их биологической активности.

Все это представляет колоссальный интерес для дальнейшего изучения данного класса соединений специалистами разного профиля.

На сегодняшний день химия 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она по С-3 положению изучена достаточно хорошо. Однако, реакции с альдегидами и последующее изучение свойств продуктов данных превращений представлены немногочисленными примерами.

В связи с вышесказанным, **целью настоящей работы** явилось исследование поведения арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-онов в реакциях с моно - и биазануклеофилами при нагревании и при микроволновом облучении.

При это решались следующие **задачи**:

1. Введение фенилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она в модифицированную реакцию Чичибабина с использованием в качестве азаконенты ацетата аммония.
2. Изучение поведения исследуемого субстрата в реакциях с бинуклеофилами – гидразином и гидроксиламином.
3. Выявление влияния на направление протекания исследуемых превращений условий проведения реакций.
4. Установление строения и структурных особенностей вновь синтезированных соединений методами ИК, ЯМР ^1H спектроскопии.

Основное содержание работы

Широкий спектр физиологической активности природных и синтетических 2Н-пиран-2-онов делает актуальной разработку методик функционализации данных систем с целью получения новых структур с практически значимыми свойствами.

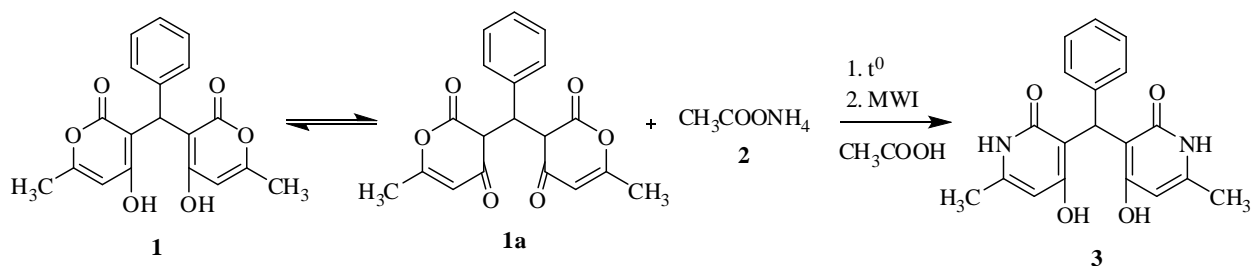
Наличие нескольких активных реакционных центров в данной структуре обуславливает синтетическую ценность пиран-2-оновых субстратов и представляет обширные перспективы фундаментальных исследований в различных областях биоорганической химии.

Однако, несмотря на столь высокую ценность 2Н-пиран-2-онов, исследования их химических свойств значительно ограничены. В частности, химия конденсированных арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-онов в литературе представлена единичными примерами, что является значительным упущением.

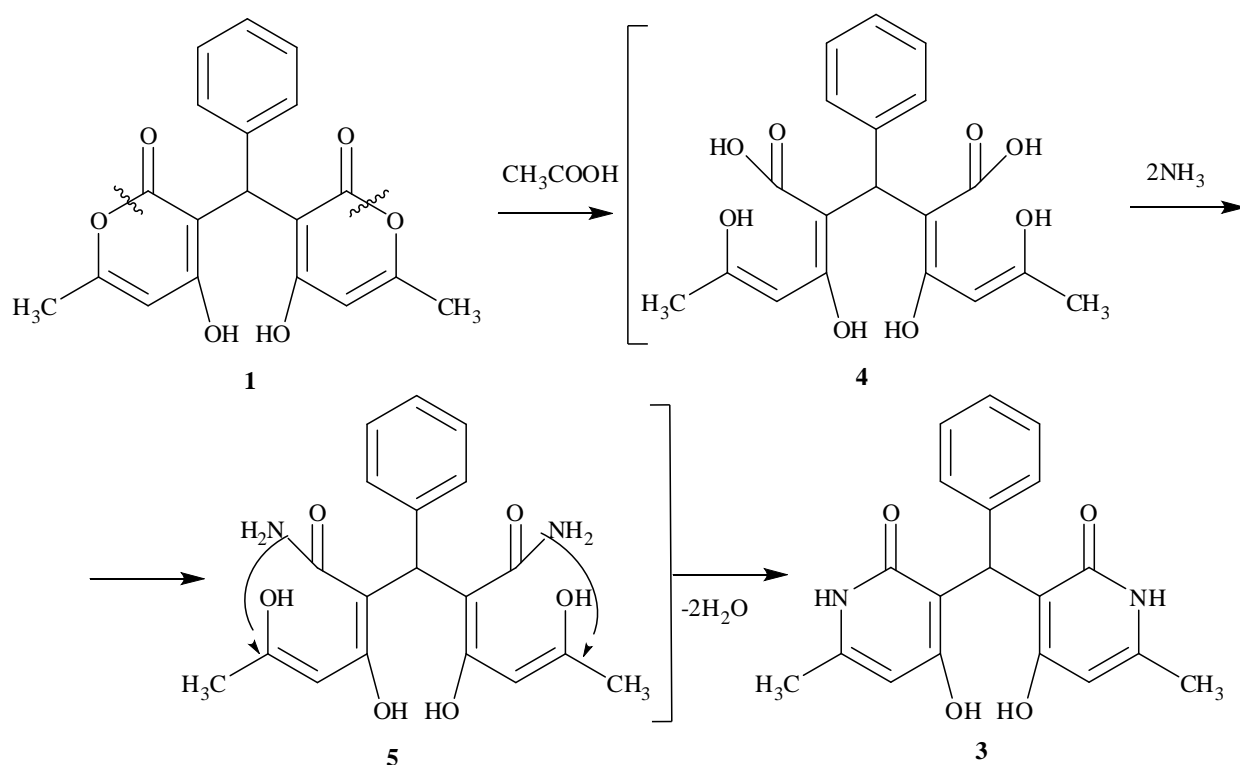
Известно, что при взаимодействии арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-онов с нуклеофилами (NaHS , реагент Мицунобу) реакция идет по функциональным заместителям в пираноновом фрагменте с последующей циклизацией. При этом в результате проведения реакций с моно – и биазануклеофилами в кислой среде (CH_3COOH), способствующей активации

оксофункций кетонного и лактонного типа и циклизации, а также микроволнового облучения, можно было ожидать образования конденсированных дигидропиридинов. Однако получить данные продукты не удалось, что вероятно обусловлено особенностями строения исследуемых субстратов и характером реагентов, условиями и длительностью проведения реакций.

Установлено, что при взаимодействии фенолметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она с ацетатом аммония, как в условиях микроволнового облучения, так и в условиях кипячения в уксусной кислоте, образуется фенолметиленис(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2Н-пирин-3-ил)метан (**3**) с выходами 54% и 67% соответственно. Микроволновый вариант синтеза осуществлен впервые.



Вероятную схему реакции можно представить следующим образом:



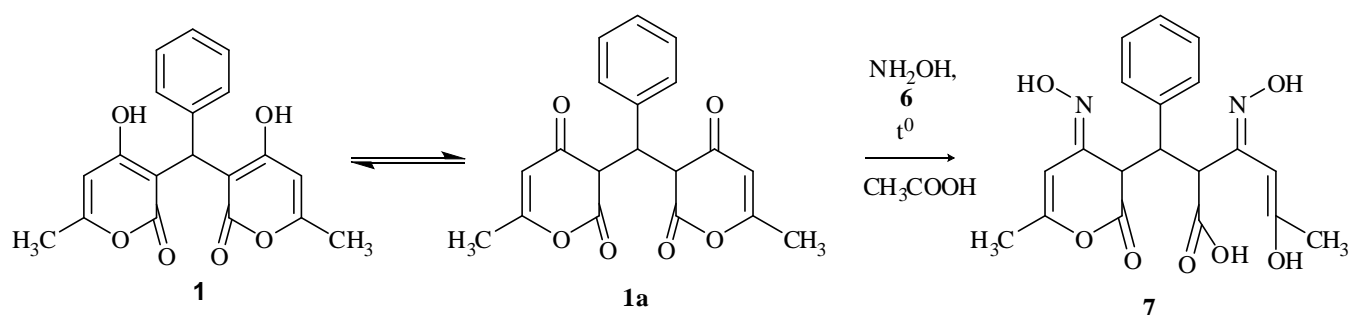
Первоначально, вероятно, происходит раскрытие лактоновых колец с образованием интермедиата **4**, который подвергается нуклеофильной атаке аммиаком, образующимся в результате гидролиза ацетата аммония, по карбоксильной группе до диамида **5**. Последний претерпевает N-гетероциклизацию с образованием конечного продукта **3**.

Строение полученного соединения подтверждено данными ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.

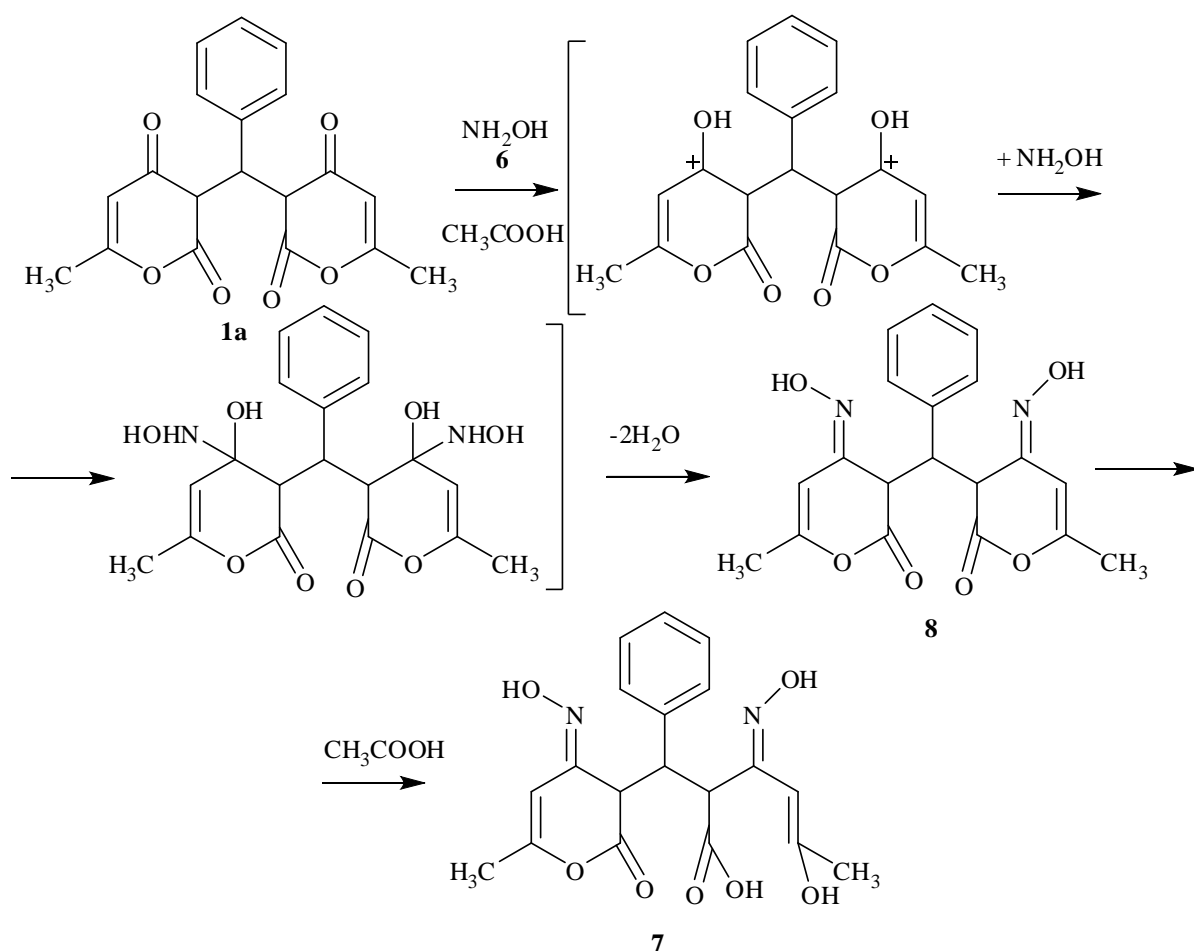
В ИК спектре соединения **3** наблюдается полоса валентных колебаний амидной NH – группы при 3280 см^{-1} . Енольным OH – группам соответствует полоса при 3445 см^{-1} . Отсутствие сигнала в области 1720 см^{-1} доказывает, что в структуре нет лактонных фрагментов. Поглощению карбонильной группы амидного фрагмента соответствует полоса при 1653 см^{-1} . Доказательством того, что реализуется рециклизация и продукт находится в циклической форме, является отсутствие сигналов в области 2600 см^{-1} , соответствующих валентным колебаниям ассоциированных OH – групп карбоксильных фрагментов.

В ЯМР ^1H спектре соединения **3** присутствует синглет амидных групп ($11,69$ м.д.), сигналы протонов гидроксильных групп в виде уширенного синглета при $12,45$ м.д. Протонам метильных групп соответствует синглет при $2,17$ м.д., винильным и метиновым протонам отвечает синглет при $5,9$ м.д., мультиплет ароматических протонов проявляется в области $6,99 - 7,21$ м.д.

Показано, что при взаимодействии фенилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она с гидроксиламином в условиях кипячения в уксусной кислоте, вследствие меньшей нуклеофильности последнего по сравнению с аммиаком, реакция идет по карбонильным группам в положении C_4 , приводя к конечному продукту **7**. Вероятно, в выбранных условиях оксимирование превалирует над рециклизацией лактонного гетерофрагмента.



Гидроксиламин атакует наиболее активные нуклеофильные центры субстрата - карбонильные группы по положению C₄, образуя 5-гидрокси-3-(гидроксиимино)-2-((4-(гидроксиимино)-6-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2H-пиран-3-ил)(фенил)гекс-4-еновую кислоту (7). При этом происходит раскрытие одного из лактонных фрагментов, аналогичное предыдущему случаю.

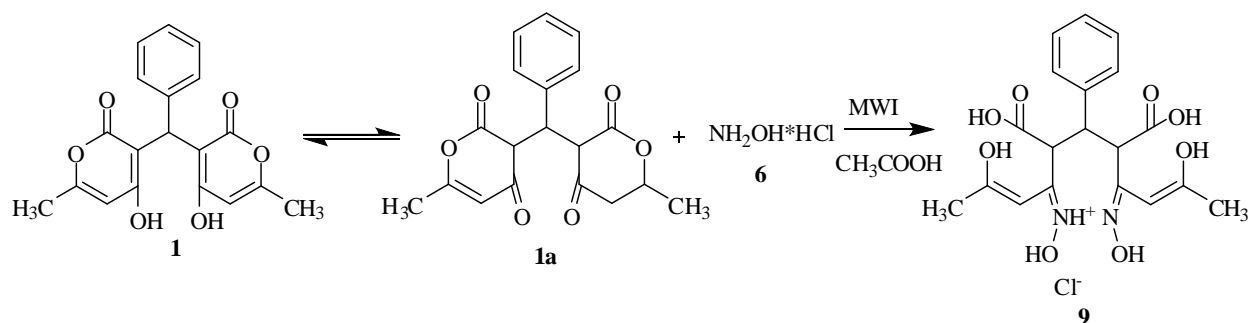


Строение синтезированного соединения установлено на основании данных ИК и ЯМР ¹H спектров.

Так, в ИК спектре соединения **7** присутствует уширенная полоса, отвечающая оксимным и енольной гидроксильной группам в интервале 3400 – 3300 см^{-1} . Доказательством раскрытия одного лактонного кольца является наличие сигнала гидроксильной группы ассоциированной карбоксильной функции при 2690-2630 см^{-1} . Наличие второго пиранонового кольца в закрытой форме доказывается присутствием сигнала при 1734 см^{-1} . Существование продукта **7** именно в оксимной форме можно объяснить наличием полосы поглощения C=N – связи в области 1653 см^{-1} . Валентные колебания метильных групп проявляются в виде полос при 2980-2965 см^{-1} .

В ЯМР ^1H спектре 5-гидрокси-3-(гидроксиимино)-2-((4-(гидроксиимино)-6-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2H-пиран-3-ил)(фенил)гекс-4-еновой кислоты (**7**) присутствует уширенный синглет оксимных, карбоксильной и енольной гидроксильной групп при 11,11 м.д., мультиплет ароматических протонов находится в области 7,05 – 7,7 м.д. Синглетам винильных протонов Н-5 и Н-4 соответствуют сигналы при 6,04 и 6,08 м.д. Триплет метинового протона проявляется при 5,75 – 5,95 м.д., дублеты метиновых протонов Н-3 и Н-2 находятся при 5,15 и 5,05 м.д. соответственно. Синглет протонов при 2,42 м.д. соответствует метильным группам.

Воздействие микроволнового излучения на смесь фенилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она и солянокислого гидроксиламина приводит к образованию новой системы - 2,4-бис-3-гидрокси-1-(гидроксиимино)бут-2-енил)-3-фенилпентандиовой кислоты (**9**), выделенной в виде моногидрохлорида.



Здесь, как и в ранее рассмотренном случае, нуклеофильной атаке подвергаются обе карбонильные группы субстрата, однако микроволновое

излучение, являясь более жесткими условиями, чем нагревание, способствует полному раскрытию обоих лактонных колец, приводя в итоге к 2,4-бис-3-гидрокси-1-(гидроксиимино)бут-2-енил)-3-фенилпентандиовой кислоте (**9**).

Выделение продукта данной реакции в виде соли можно объяснить тем, что исходный гидросиламин был введен в виде гидрохлорида, а сам процесс проводился в отсутствие растворителя.

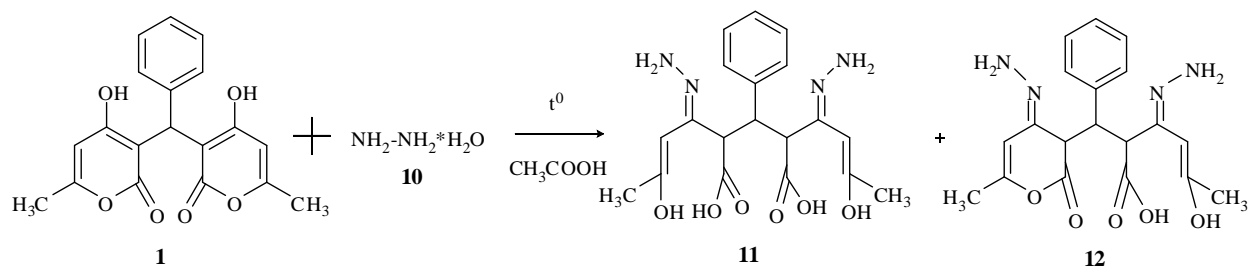
Предложенная структура соединения **9** согласуется с данными, полученными на основании ИК и ЯМР ^1H спектров.

В ИК спектре моногидрохлорида 2,4-бис-3-гидрокси-1-(гидроксиимино)бут-2-енил)-3-фенилпентандиовой кислоты присутствует широкая полоса валентных колебаний оксимных OH – групп при 3450 см^{-1} . Существование продукта **9** в иминооксимной форме подтверждается наличием полосы $\text{C}=\text{N}$ – связи в области 1634 см^{-1} . Доказательством открытой структуры является отсутствие полос валентных колебаний в области 1720 см^{-1} , соответствующих лактонным карбонильным группам. Кислотному карбонилу соответствует сигнал при 1690 см^{-1} . Сигналы гидроксильных групп ассоциированных карбоксильных групп наблюдаются при $2650 - 2620\text{ см}^{-1}$. Валентным колебаниям связи $\text{C}-\text{H}$ в CH_3 -группах соответствуют сигналы 3095 см^{-1} и 3061 см^{-1} .

В ЯМР ^1H спектре соединения **9** отмечены соответствующие сигналы оксимных групп при 11,23 м.д., уширенный синглет протонов кислотных функций, енольных OH – групп и солевого протона при 9,98 м.д. Ароматическим протонам соответствует мультиплет при 7,02 – 7,75 м.д. Два винильных протона при $\text{C}-4$, $\text{C}-4'$ проявляются в виде скоалесцированного синглета при 6,1 м.д., триpletу метинового протона $\text{H}-3$ соответствует сигнал при 5,55 м.д. Два дублета метиновых протонов $\text{H}-2$ и $\text{H}-2'$ находятся при 5,8 м.д. ($J=8\text{ Гц}$) и 5,9 м.д. ($J=8\text{ Гц}$). Два синглета протонов при 2,32 м.д. и 2,48 м.д. соответствуют протонам метильным групп.

При переходе к биазануклеофилу – гидразингидрату в условиях кипячения субстратов в ледяной уксусной кислоте также наблюдается

нуклеофильное замещение по обоим активным центрам, однако, значительное увеличение времени протекания процесса (44 ч против 25 ч с гидроксиламином) приводит к раскрытию обоих лактонных циклов. В результате этого продукты реакции охарактеризованы как смесь 2,4-бис(1-гидразино-3-гидроксипут-2-енил)-3-фенилпентандиовой кислоты (**11**) и 3-гидразино-2-((4-гидразино-6-метил-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиран-3-ил)(фенил)метил)-5-гидроксигекс-4-еновой кислоты (**12**).

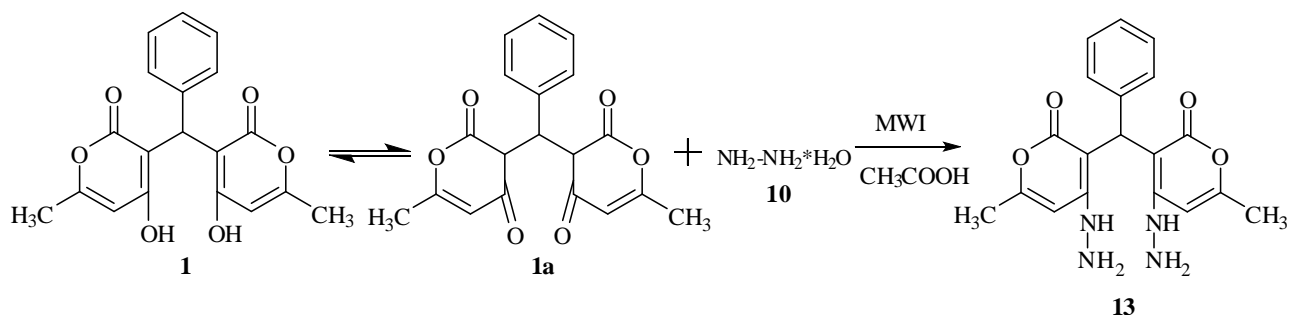


В ИК спектре смеси **11,12** присутствуют полосы поглощения, отвечающие кислотным и енольным ОН – группам при 3390 см^{-1} , сигнал аминогрупп проявляется при 3200 см^{-1} , широкая полоса поглощения карбоксильных групп - при 2620 см^{-1} . Колебания связи С=О одного из лактонных фрагментов в соединении **12** проявляются в виде полосы поглощения при 1710 см^{-1} . Существование смеси в иминной форме подтверждается наличием полосы С=N – связи в области 1650 см^{-1} .

В ЯМР ^1H спектре соединений **11,12** присутствуют синглет протонов аминогрупп (11,94 м.д.), синглеты протонов кислотных (10,55 м.д.) и енольных (10,45 м.д.) ОН – групп, синглет винильных протонов при 6,16 м.д., триплет метинового протона при 5,77 м.д. Метиновым протонам Н-2 и Н-2' в соединении **11** соответствует дублет при 5,37 м.д. ($J=8\text{ Гц}$), а протонам Н-2 и Н-3 в соединении **12** – дублеты при 4,98 м.д. ($J=6\text{ Гц}$) и 4,90 м.д. ($J=6\text{ Гц}$). Синглет протонов при 2,49 м.д. соответствует метильным группам. Мультиплет ароматических протонов находится при 6.96-7.48 м.д.

Воздействие микроволнового излучения на смесь фенилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она и гидразингидрата приводит к образованию 3,3'-(фенилметиленис)бис-4-гидразинил-6-метил-2Н-пиран-2-она (**13**).

Существование последнего в закрытой структуре, вероятно, обусловлено значительным сокращением времени проведения реакции, которое составило 3 ч (взаимодействие с гидроксиламином протекало в течение 6 ч).



Строение полученного соединения **13** в енаминной форме установлено на основании данных ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.

Так, в ИК спектре соединения **13** присутствует полоса валентных колебаний енаминных NH-групп при 3201 см^{-1} , полосы колебаний свободных аминогрупп замещенного гидразина при 3130 см^{-1} . Сохранение лактонных карбонильных групп подтверждается наличием сигнала при 1714 см^{-1} . Валентным колебаниям связи C–H в CH_3 -группах соответствуют сигналы при 2900 см^{-1} , деформационным колебаниям отвечают сигналы 1434 см^{-1} и 1393 см^{-1} .

В ЯМР ^1H спектре 3,3'-(фенилметилден)бис(4-гидразинил-6-метил-2Н-пиран-2-она) (**13**) присутствуют синглет протонов аминогрупп при 11,9 м.д., синглет протонов NH-групп при 9,87 м.д. Синглет винильных протонов находится при 6,21 м.д. Синглет при 5,95 м.д. соответствует метиновому протону. Синглет протонов метильных групп находится при 2,25 м.д., а мультиплет ароматических протонов проявляется при 7,01-7,55 м.д.

ВЫВОДЫ

1. Впервые изучены реакции фенилметиленбис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она с моно - (NH_3) и биазануклеофильными (NH_2OH , $\text{NH}_2\text{-NH}_2$) реагентами при термической и микроволновой активациях.
2. Показано, что основность азореагента влияет на рециклизацию лактонных фрагментов в пиридоновые, как в случае воздействия аммиака.
3. Найдено, что фенилметиленбис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-он вступает во взаимодействие с азотистыми реагентами в оксоформе, претерпевая нуклеофильное присоединение-замещение по карбонильным функциям в положении С-4 гетерофрагментов.
4. Установлено, что в условиях микроволнового воздействия на реакционную среду происходит дециклизация лактонных групп изучаемого субстрата с образованием соответствующих замещенных карбоновых кислот.
5. Идентификация полученных соединений и их смесей осуществлялась методами ИК, ЯМР ^1H спектроскопии.