

Министерство образования и науки Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биорганической химии

**ХЛОРПИРИДИНЫ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ
АКТИВНОСТЬ**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студента II курса 251 группы

направления 04.04.01 – «Химия»

Институт химии

Аль Саммарраи Анес Исмаил Салех

Научный руководитель

профессор, д.х.н., профессор
должность, уч. степень, уч. звание

Н.В. Пчелинцева

Зав. кафедрой

профессор, д.х.н., профессор
должность, уч. степень, уч. звание

О.В. Федотова

Саратов 2017

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. 1,5-Дикетоны привлекают исследователей высокой реакционной способностью и возможностью использования их для получения многих классов органических соединений, ценных в практическом отношении N,O,S,Se-содержащих гетероциклических соединений. Главное синтетическое использование галогензамещенных непредельных и насыщенных 1,5-дикетонов состоит также в возможности их гетероциклизации и получении галогензамещенных гетероциклических соединений, прямой синтез которых не всегда возможен. Наряду с прямым галогенированием гетероциклических соединений для получения галогензамещенных гетероциклов используются также галогенсодержащие соединения ациклических рядов.

Практическая значимость. Располагая разработанными нами и ставшими доступными методами синтеза 2-пентен-, пентан-1,5-дионов, их дихлорзамещенных аналогов представляет интерес осуществить превращения с аммиаком и его замещенными с целью: решения фундаментальных вопросов теоретической химии этих многофункциональных субстратов, в том числе выяснения возможности получения хлорзамещенных N-содержащих гетероциклических соединений, в частности, хлорпиридинов, важных и в практическом отношении; выявления влияния атома хлора на характер гетероциклизации 1,5-дикетонов; установления вероятных механизмов изучаемых процессов, что свидетельствует о **научной новизне**.

Замещенные пиридины представляют интерес в связи с их высокой фармакологической активностью. Пиридиновый цикл является существенным структурным компонентом соединений, которые являются действующими веществами некоторых рострегулирующих препаратов, либо как полупродукты в синтезе последних.

Цель исследования: изучение превращений арилзамещенных 2-пентен- и пентан-1,5-дионон, их дихлорзамещенных аналонов с ацетатом аммония в уксусной кислоте и биотестирование полученных гетероциклических соединений на отдельные физиологические процессы и развитие растения в целом.

Задачи исследования:

- провести анализ литературных данных о синтезе, строении, свойствах, в том числе биологической активности хлорпиридинов;
- осуществить синтез (хлор)арилзамещенных 2-пентен-, пентан-1,5-дионон;
- разработать условия превращения (хлор)арилзамещенных 2-пентен-, пентан-1,5-дионон с ацетатом аммония в уксусной кислоте;
- выявить факторы, влияющие на направление превращений 2,4-дихлор-2-пентен- и пентан-1,5-дионон с ацетатом аммония;
- изучить физико-химические характеристики продуктов реакции;
- подвергнуть биотестированию продукты реакции.

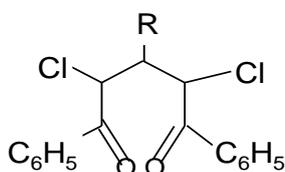
Основное содержание работы

Синтез моно- и дихлорпиридинов на основе дихлор-2-пентен- и пентан-1,5-дионон

При анализе литературных данных по синтезу и превращениям галогензамещенных пиридинов становится очевидным, что в настоящее время не найдено надежного метода получения, например, хлорзамещенных пиридинов. Одним из возможных подходов к решению указанной проблемы является циклизация хлорсодержащих ациклических соединений, таких как дихлор-2-пентен- и дихлорпентан-1,5-дионон, имеющих карбонильные функциональные группы, за счет которых осуществляется внутримолекулярное замыкание в пиридиновый цикл под действием аммиака. Разработанный нами подход выгодно

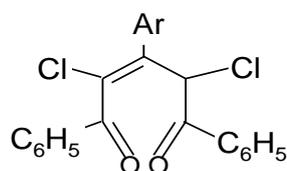
отличается от известных методов синтеза хлорпиридинов, среди которых можно отметить каталитическое хлорирование пиридина при высокой температуре, дехлорирование полихлорпиридинов металлическим цинком в растворе щелочи, превращение оксипиридина или пиридинкарбоновых кислот при действии хлористого тионила или пентахлорида фосфора. Невысокими выходами целевых хлорпиридинов (17-31%) отличаются методы, использующие пиридинизацию алифатических соединений. К их числу относятся циклизация монохлорглутаконового альдегида под действием водного раствора гидрофосфата аммония с образованием 3-хлорпиридина или нитрила 2,2,4-трихлор-5-оксопентановой кислоты под влиянием хлористого алюминия с образованием 2,3,5-трихлорпиридина.

С целью синтеза хлорпиридинов, а также в плане изучения сравнительной химии хлорзамещенных 1,5-дикарбонильных соединений в настоящей работе рассмотрена реакционная способность насыщенных 2,4-дихлор-1,5-дифенил- **1а**, 2,4-дихлор-1,3,5-трифенилпентан-1,5-дионов **1б** и непредельных 2,4-дихлор-1,3,5-трифенил-2-пентен-1,5-дионона **2а**, 2,4-дихлор-1,5-дифенил-3(4-метоксифенил)-2-пентен-1,5-дионона **2б**, 2,4-дихлор-1,5-дифенил-3(4-хлорфенил)-2-пентен-1,5-дионона **2в**, отличающихся природой заместителей в арильном фрагменте, характером оксогрупп, в реакциях с ацетатом аммония в уксусной кислоте.



1а,б

а R=H
б R=C₆H₅



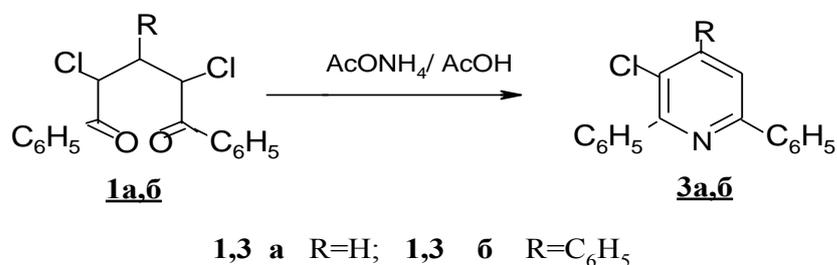
2а, б, в

а Ar=C₆H₅
б Ar=4-MeOC₆H₄
в Ar=4-ClC₆H₄

Впервые изучена возможность циклизации 2,4-дихлор-2-пентен- и пентан-1,5-дионов **1а,б, 2а-в** с ацетатом аммония. Наличие атомов галогена и двойной

C=C связи в структуре диоксосоединений давало основание к выявлению новых аспектов их превращений с ацетатом аммония.

Установлено, что реакция diketонов **1a,б** с ацетатом аммония в уксусной кислоте с высокой селективностью протекает в направлении образования 3-хлорпиридинов **3a,б** (выход 79-92%).



Найдено, что diketоны **2a-в**, имеющие различные заместители в бензольном кольце при C-3, с ацетатом аммония в уксусной кислоте при 80°C претерпевают внутримолекулярную гетероциклизацию с образованием 3,5-дихлор-2,4,6-триарилпиридинов **4a-в** с выходами 94, 86 и 76%, соответственно.

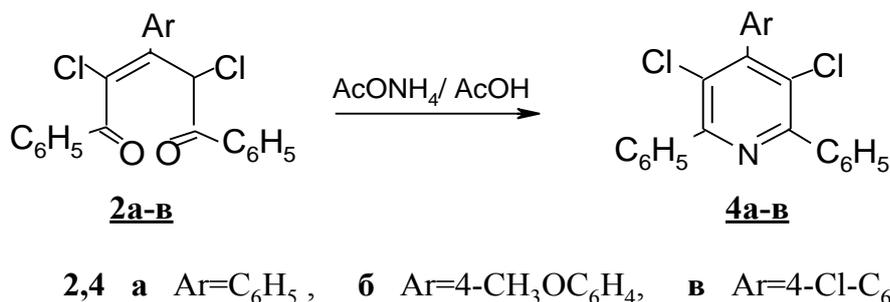
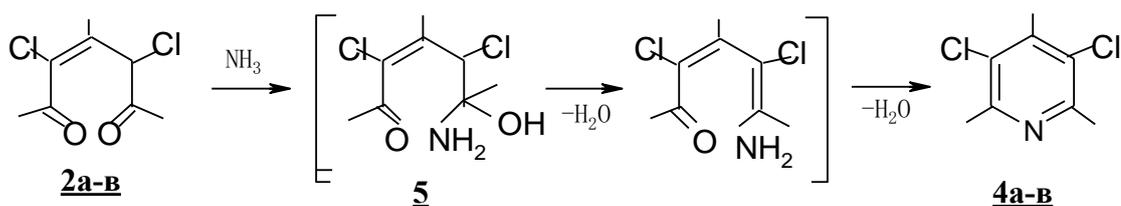


Таблица 1 - Реакции 2,4-дихлорпентан- и 2-пентен-1,5-дионов **1a,б** и **2a-в** с ацетатом аммония в уксусной кислоте

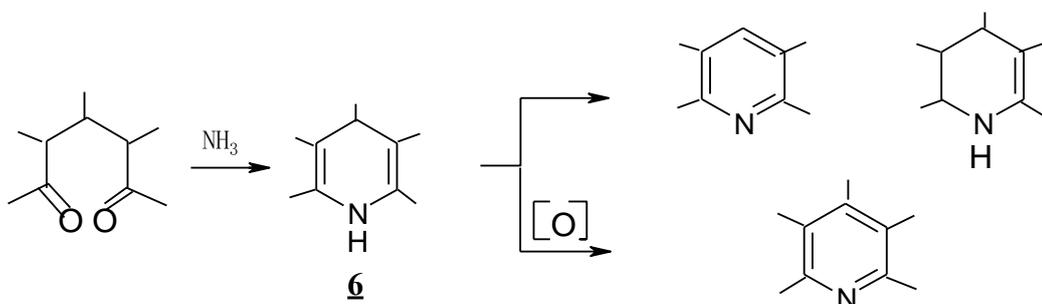
Субстрат	Температура, °С	Время, час	Продукт	Выход, %
1	2	3	4	5
1a	60	3	3a	79
1б	60	5	3б	92
2a	80	2	4a	94
2б	80	2	4б	86
2в	80	2	4в	76

Образование дихлорпиридинов **4а-в** можно представить в виде следующего ряда превращений: нуклеофильного присоединения аммиака по карбонильной группе, не участвующей в сопряжении с двойной C=C связью, как более активной; дегидратации образующегося енаминокетона **5**; внутримолекулярной циклизации последнего при участии второй карбонильной группы. При этом атомы хлора в дихлордикетонах **2а-в** не принимают участие в процессах гетероциклизации.



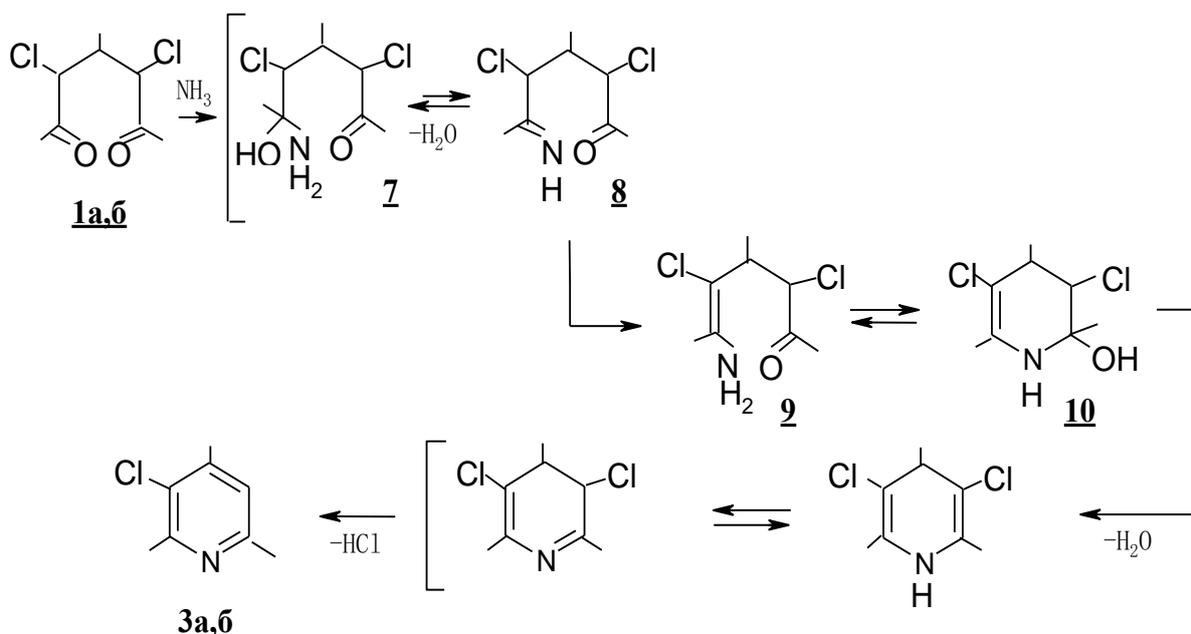
Сохранение только одного атома хлора в пиридиновом цикле соединений **3а,б** позволяет предположить, что процесс пиридинизации дихлордикетонов **1а,б** включает стадию дегидрохлорирования.

Известно, что на основе 1,5-дикетонов в условиях реакции Чичибабина пиридины образуются в результате диспропорционирования или окисления первоначально возникающего дигидропиридина **б** как интермедиата

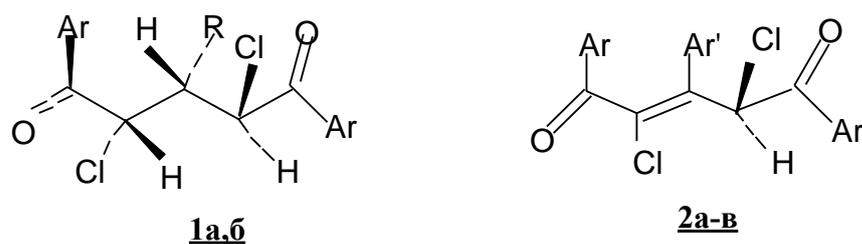


Дихлорзамещенные 1,5-дикетоны **1а,б**, **2а-в** характеризуются большей стерической напряженностью, по сравнению с субстратами, участвующими в упомянутых выше процессах, описанных в литературе. При нуклеофильном замещении атома хлора рост стерических затруднений является более значительным, так как вызван увеличением числа заместителей в непосредственной близости от реакционного центра. Поэтому атака нуклеофила

– аммиака будет направлена, в первую очередь, на карбонильный атом углерода дихлордикетон, а не на атом галогена, что приводит к образованию аддукта **7**, при дегидратации которого возникает таутомерная смесь имина **8** и енамина **9**. Циклизацией енамина **9** через 2-окситетрагидропиридиновый интермедиат **10** завершается превращение с образованием шестичленных гетероциклов **3а,б**.



Рассмотрение вероятных схем превращения дихлорпентан- и дихлорпентендионов **1a,б** и **2a-в** в реакциях с одним и тем же реагентом позволяет сделать вывод о том, что характер взаимодействия зависит от структуры субстрата.

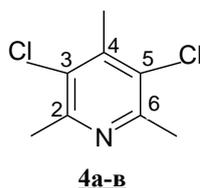


Действительно, при изучении структурных особенностей дихлорзамещенных пентан- и 2-пентен-1,5-диононов **1a,б** и **2a-в** с использованием спектроскопических методов, расчета вероятных структур молекул методом MNDO, рентгеноструктурного анализа показало, что пентандионы **1a,б** существуют преимущественно в виде *трео*-изомеров при

сохранении равноценности бензоильных фрагментов, в которых атом хлора и кислорода при C⁴ и C⁵ взаимно заслонены, а 2-пентен-1,5-дионы **2а-в** являются *транс-S-транс* конформерами.

Строение синтезированных моно- и дихлорпиридинов **3а,б** и **4а-в** установлено по данным ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. В ИК спектрах имеется поглощение двойных связей пиридинового цикла в области ν 1533-1577 см⁻¹. Низкочастотное смещение полосы поглощения объясняется присутствием атомов хлора в гетероцикле. В спектре ЯМР ¹H 2,6-дифенил-3-хлорпиридина **3а** дублеты ядер Н⁴ и Н⁵ располагаются при δ 7.83 и 7.46 м.д. Величина константы спин-спинового взаимодействия протонов гетероцикла соединения **3а** (J_{4,5}=8,50 Гц). В спектре 2,4,6-трифенил-3-хлорпиридина **3б** сигналы протонов Н⁵ маскируются мультиплетом арильных протонов. Более информативными оказались спектры ЯМР ¹³C дихлорпиридинов **4а-в**, в которых сигналы C³ и C⁵, связанных с атомами хлора, смещены на 13-15 м.д. в слабое поле по сравнению с сигналами незамещенных углеродных атомов пиридинового цикла (табл. 2).

Таблица 2 - ЯМР ¹³C спектры 2,4,6-триарил-3,5-дихлорпиридинов **4а-в**



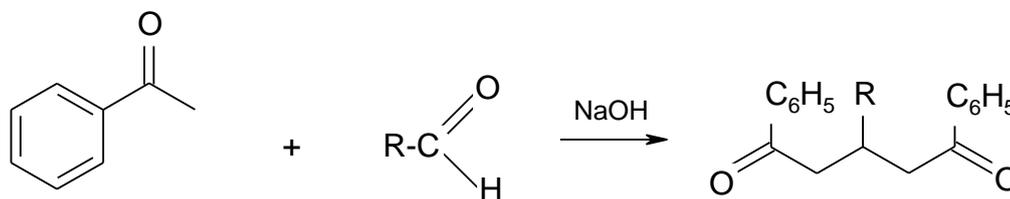
Соединение	ЯМР ¹³ C спектр, δ м.д.				
	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶
4а	155.61	138.11	149.23	138.12	155.61
4б	155.09	137.95	149.83	137.95	155.09
4в	153.60	136.29	149.63	136.29	153.60

Физико-химические характеристики синтезированных соединений **3а,б** и **4а-в** представлены в таблице 3.

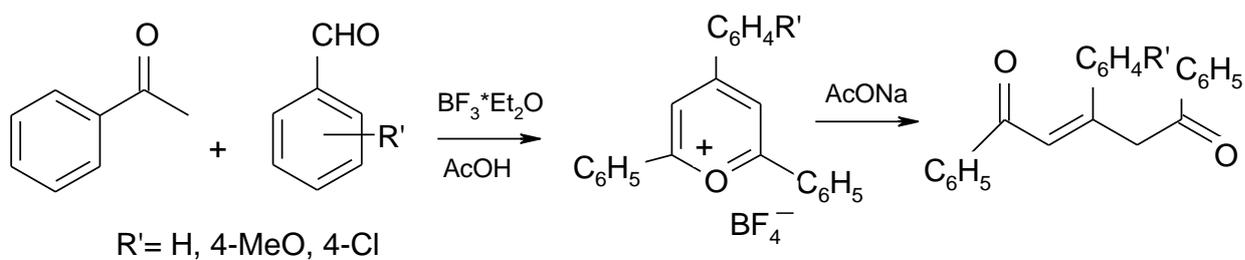
Таблица 3 - Физико-химические характеристики моно- и дихлорпиридинов

Соединение	Брутто-формула	Т.пл, °С (растворитель)	Найдено, % Вычислено, %			
			С	Н	Cl	N
<u>3а</u>	C ₁₇ H ₁₂ ClN	136-138 (гексан)	<u>77.62</u>	<u>4.54</u>	<u>13.22</u>	<u>5.11</u>
			76.88	4.62	13.31	5.31
<u>3б</u>	C ₂₃ H ₁₆ ClN	157-158 (гексан)	<u>80.91</u>	<u>4.24</u>	<u>10.63</u>	<u>4.48</u>
			80.83	4.68	10.44	4.14
<u>4а</u>	C ₂₃ H ₁₅ Cl ₂ N	158-159 (EtOH)	<u>73.54</u>	<u>4.12</u>	<u>18.82</u>	<u>4.16</u>
			73.42	4.04	18.78	3.78
<u>4б</u>	C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ NO	140-141 (EtOH)	=	=	<u>24.40</u>	<u>3.76</u>
					24.18	3.18
<u>4в</u>	C ₂₃ H ₁₄ Cl ₃ N	184-185 (EtOH)	<u>68.02</u>	<u>3.52</u>	<u>25.44</u>	<u>3.81</u>
			67.35	3.42	25.91	3.44

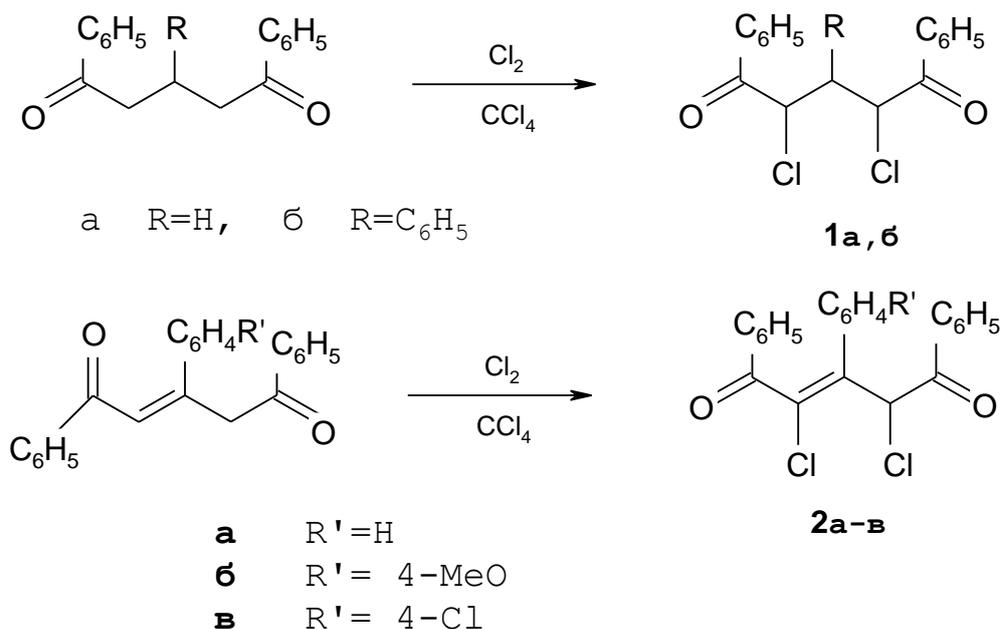
Исходные насыщенные 1,5-ди- и 1,3,5-трифенилзамещенные 1,5-дикетоны получены по методикам, описанным в сборнике. Непредельные 1,5-дикетоны – 1,3,5-трифенил-2-пентен-1,5-дион, 1,5-дифенил-3(4-метоксифенил)-2-пентен-1,5-дион и 1,5-дифенил-3(4-хлорфенил)-2-пентен-1,5-дион синтезированы в условиях щелочного гидролиза соответствующих солей пирилия.



R=H, C₆H₅



При хлорировании указанных 1,5-дикетонов хлором в тетрахлорметане по известным методикам с хорошими выходами получены дихлорпентан- **1a,б** и дихлор-2-пентен-1,5-дионы **2a-в**.



Описываемый нами подход позволяет получать замещенные хлорпиридины препаративно просто с высокими выходами. Важным аспектом предложенного способа является использование в качестве исходных соединений доступных карбонильных соединений.

Таким образом, получение хлорпиридинов является доступной задачей, включающей хлорирование 1,5-дикетонов с образованием дихлорзамещенных аналогов, гетероциклизацию последних под действием ацетата аммония.

Проведено биологическое тестирование хлорпиридинов **3a** и **4a**. Тест-объектами служили проростки яровой мягкой пшеницы *Triticum aestivum L.* сорта Саратовская 52. Все тестируемые вещества оказали положительное

влияние на рост корневой системы в длину. В наибольшей степени этот эффект проявился при концентрации 10^{-6} М.

ВЫВОДЫ

1. Проведен анализ литературных данных по химии галогенпиридинов и обнаружено, что исследования по синтезу, установлению строения, изучению реакционной способности и, главное, поиску путей практического применения галогенпиридинов актуальны и практически значимы.

2. Разработаны условия превращения арилзамещенных дихлорпентан- и 2-пентен-1,5-дионов с ацетатом аммония в уксусной кислоте.

3. Выявлены факторы, влияющие на направление превращений 1,5-ди- и 1,3,5-трифенил-2,4-дихлорпентан- и 1,3,5-триарил-2,4-дихлор-2-пентен-1,5-дионов с ацетатом аммония.

4. Установлено, что дихлорпентандионы **1а,б** при нагревании с ацетатом аммония в уксусной кислоте образуют монохлорпиридины **3а,б** - продукты конденсации, сопровождающейся дегидратацией и дегидрохлорированием при формировании гетероцикла.

5. Показано, что дихлорпентендионы **2а-в** в превращениях с ацетатом аммония сохраняют атомы хлора при гетероциклизации и дают дихлорпиридины **4а-в**.

6. Установлено, что реакция дихлор-1,5-дикетонов с ацетатом аммония представляет интерес как удобный метод синтеза β -хлорпиридинов.

7. Биологическое тестирование моно- и дихлорпиридинов при использовании корневых тестов, включающих морфометрические и цитофизиологические исследования первичной корневой системы пшеницы *Triticum aestivum* L. сорта Саратовская 52, показало положительное влияние на рост корневой системы в длину в зависимости от различных концентраций испытуемых веществ.

Апробация результатов исследования

1. B.B.Sattarov, Al Sammarraie Anes, , N.V.Pchelintseva A NEW APPROACH TO SYNTHESIS OF 3-BENZOYL-1,5-DIPHENYL-2-PENTENE-1,5-DION - KOSTANECKI'S COMPOUND 8th International IUPAC Symposium «Macro- and Supramolecular Architectures and Materials: Multifunctional Materials and Structures» (МAM-17), Sochi, 6-10 June 2017.
2. Коробко В.В., Пчелинцева Н.В., Самсонова Е.А., Аль Саммарраи Анес Исмаил Салех ВЛИЯНИЕ ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ ПЕРХЛОРАТОВ ХАЛЬКОГЕН(ТИО)ПИРИЛИЯ НА МОРФОГЕНЕЗ ПРОРОСТКОВ ПШЕНИЦЫ Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2017. Т. 17. № 4.
3. Коробко В. В., Пчелинцева Н. В., Самсонова Е. А., Аль Саммарраи Анес Исмаил Салех Влияние перхлоратов халькоген(тио)пирилия на морфогенез и пигментный состав первого листа проростков пшеницы // Бюл. Бот. сада Сарат. гос. ун-та. 2017. Т. 15, вып. 1. С. 60 – 68.