

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

**О характере превращений дигалогензамещенных
пентан-1,5-дионов с ароматическими диаминами и о-аминофенолом**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студентки II курса 251 группы

направления 04.04.01 – «Химия»

Институт химии

Князевой Юлии Олеговны

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

подпись, дата

Н.В. Пчелинцева
инициалы, фамилия

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

подпись, дата

О.В. Федотова
инициалы, фамилия

Саратов 2017

ВВЕДЕНИЕ

Предельные 1,5-дикетоны относятся к достаточно реакционноспособным соединениям. Их активные центры - карбонильные группы и подвижные атомы водорода в α -положении - делают возможными реакции замещения атомов водорода, в частности на галогены.

В свою очередь галогензамещенные 1,5-дикетоны вступают в реакции конденсации с нуклеофильными реагентами. Особое место в ряду реакций гетероциклизации галогензамещенных дикетонов занимают превращения с N,(N,O,S)-бинуклеофильными реагентами, позволяющими получить бигетероатомные циклические соединения. Так, при использовании ароматических диаминов либо аминофенолов возможно образование конденсированных гетероциклических систем, содержащих два атома азота в шестичленном кольце – хиноксалинов, или атом азота и кислорода – бензоксазинов. Хиноксалины структурно соотносятся с бензодиазепинами, благодаря чему являются полезными матрицами для разработки лекарств. Большое структурное разнообразие азотистых гетероциклов, а также биологическая значимость делают их привлекательными синтетическими мишенями. Они обладают высокой и разнообразной биологической активностью. Среди них найдены ингибиторы монооксидазы, вещества, обладающие, противомикробным, антиоксидантным, противовоспалительным, бактериостатическим, противовирусным, противоопухолевым действием.

Вследствие этого, представляло интерес осуществить превращения дигалогензамещенных пентан-1,5-дионов с ароматическими диаминами и аминонофенолом с целью синтеза функционализированных хиноксалиновых и бензоксазиновых систем. В соответствии с намеченной целью перед нами были поставлены следующие задачи:

- провести обзор литературных данных по гетероциклизации моно-, дигалогензамещенных и α,β -непредельных кетонов с алифатическими и ароматическими N-нуклеофильными реагентами;

- осуществить синтез 2,4-дибром-1,3,5-триарилпентан-1,5-дионов;
- найти условия перехода к функционализированным хиноксалиновым и бензоксазиновым системам на основе дибромпентандионов и ароматических диаминов и аминифенола;
- осуществить реакции конденсации 2,4-дибром-1,3,5-триарилпентандионов с о- и п- фенилендиаминами и о-аминофенолом;
- выявить факторы, влияющие на направление реакций дибромзамещенных пентан-1,5-дионов с о- и п- фенилендиаминами и аминифенолом;
- изучить физико-химические характеристики синтезированных соединений.

Содержание работы.

Химия α,α' -дибром-1,3,5-триарилпентан-1,5-дионов

Известно, что 1,5-пентандионы являются высокореакционноспособными соединениями, благодаря наличию в их составе карбонильных групп и подвижных атомов водорода в α -положении. Введение атомов галогена, в частности брома, обеспечивает структурную и функциональную модификацию 1,5-дикетонов, а также гетероциклических соединений, полученных на основе α,α' -дигалогензамещенных 1,5-пентандионов. Известна возможность участия галогенсодержащих кетонов в реакциях гетероциклизации и конденсации с N-нуклеофильными реагентами, в особенности с ароматическими диаминами и о-аминофенолом.

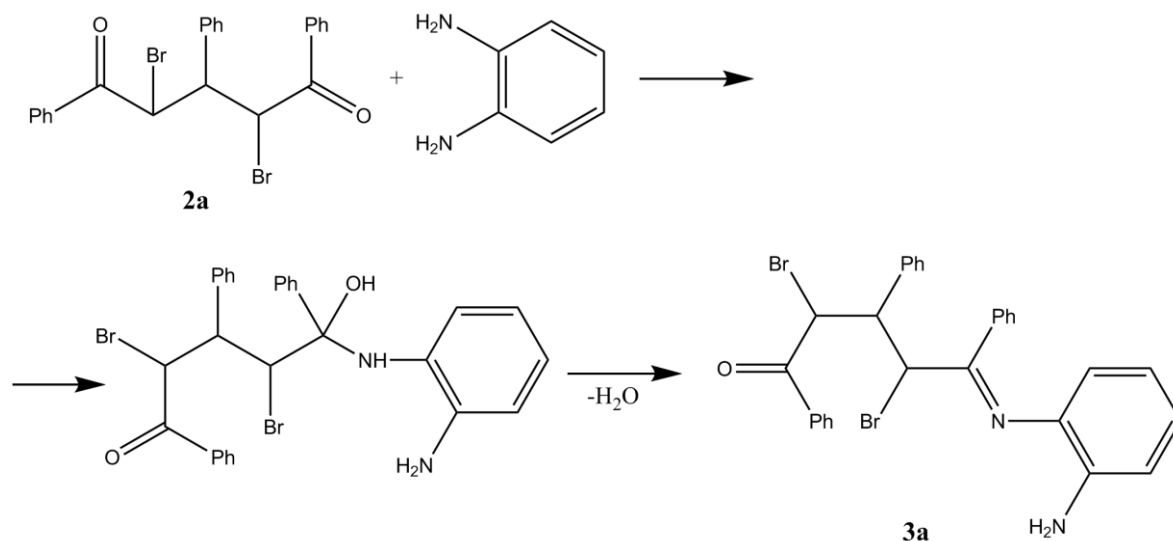
Можно заметить, что в результате данных реакций было получено большое количество разнообразных биологически активных соединений, наибольший интерес из которых представляют хиноксалины и бензоксазины. Среди хиноксалинов найдены ингибиторы монооксидазы, вещества, обладающие, противомикробным, антиоксидантным, противовоспалительным, бактериостатическим, противовирусным, противоопухолевым действием. В соответствии с вышесказанным была поставлена задача осуществить превращения α,α' -дибромпентан-1,5-дионов с ароматическими диаминами и о-аминофенолом с целью синтеза функционализированных хиноксалиновых и бензоксазиновых систем.

В качестве исходных реагентов для бромирования нами были синтезированы два представителя насыщенных 1,5-дикетонов, отличающиеся природой заместителя в арильном фрагменте: 1,3,5-трифенилпентан-1,5-дион **1a** с выходом 65% и 3-(4-метоксифенил)-1,5-дифенил-пентан-1,5-дион **1b** с выходом 63%.

Для получения дибромпроизводных 1,5-дикетонов были осуществлены превращения 1,3,5-трифенилпентан-1,5-диона **1a** и 3-(4-метоксифенил)-1,5-ди-

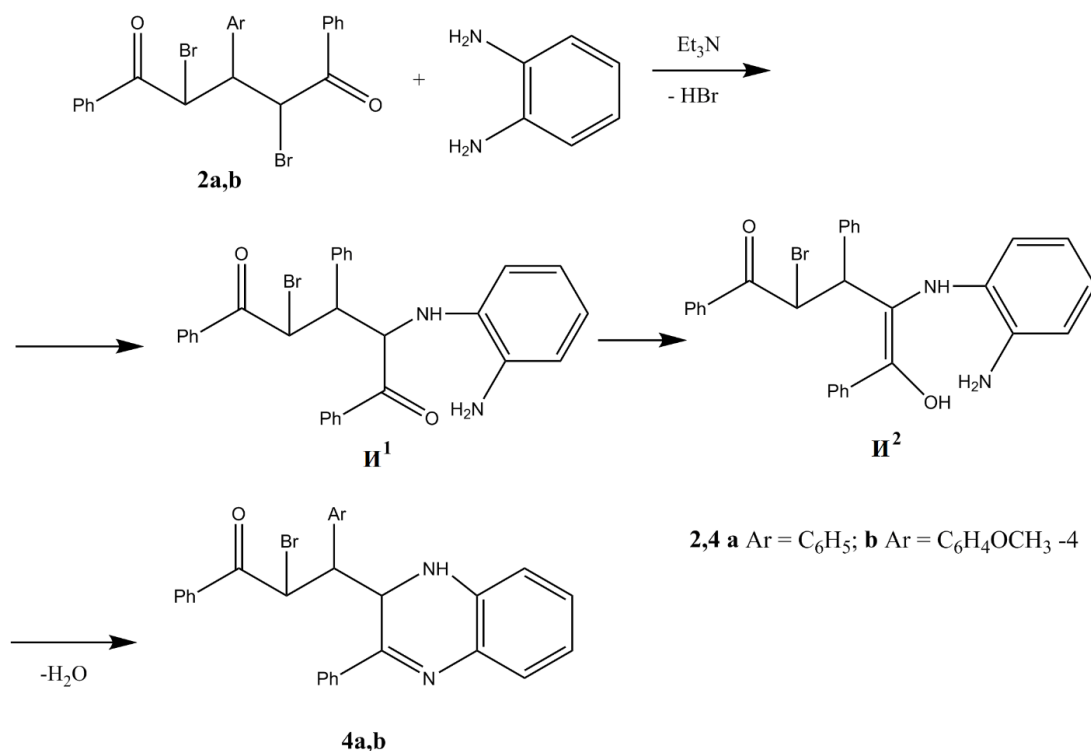
ствии катализатора основного характера реакции не идут. Кроме того, даже в присутствии катализатора, но в мягких условиях гетероциклизация не происходит.

При взаимодействии кетона **2a** с *o*-фенилендиамином в этаноле и при использовании в качестве катализатора триэтиламина образуется продукт конденсации только при участии карбонильной функции. Элиминирования атома брома в α -положении не происходит. Образуется продукт (E)-5-((2-аминофенил)имино)-2,4-дибром-1,3,5-трифенилпентан-1-он **3a**.

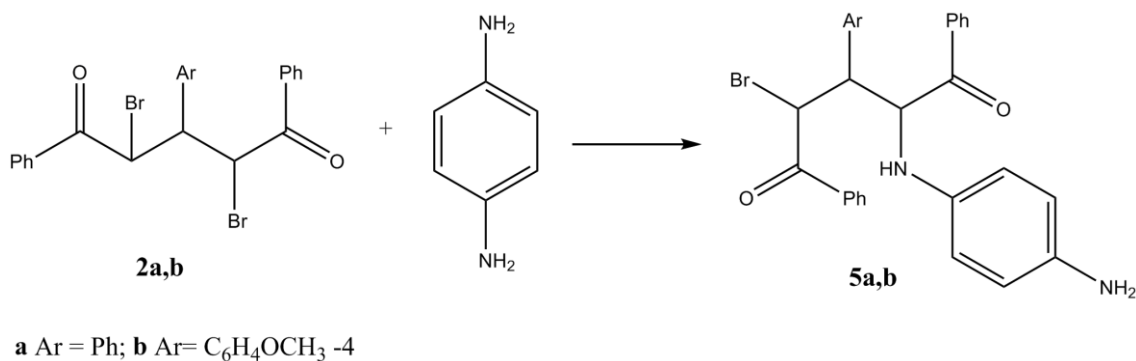


Нами установлено, что при проведении реакций субстратов **2a,b** с *o*-фенилендиамином в жестких условиях, то есть при кипячении реакционной смеси в пиридине в присутствии триэтиламина, образуются продукты гетероциклизации при участии α -бромкарбонильного фрагмента – 2-фенил-3(2-бром-1,3-дифенилпропан-3-онил)-3,4-дигидрохиноксалин **4a** и 2-фенил-3(2-бром-1-метоксифенил-3-фенилпропан-3-онил)-3,4-дигидрохиноксалин **4b**.

Вероятная схема образования 3,4-дигидрохиноксалинов представляется как первичная атака реагента на субстрат, осуществляемая по α -галогензамещенному фрагменту с последующей конденсацией аминогруппы с карбонильной функцией, которая в условиях реакции дает интермедиат **И₂**, возможный вследствие кетоенольной таутомерии. Завершается процесс циклизацией с образованием дигидрохиноксалинов.

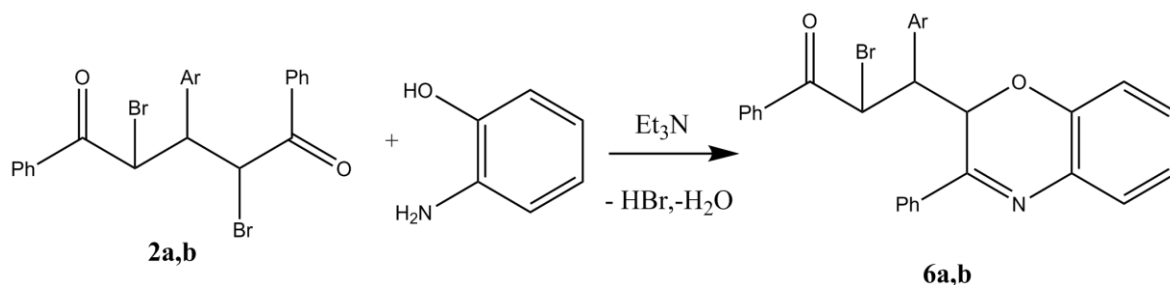


Установлено, что при использовании другого N-бинуклеофильного реагента - п-фенилендиамина в реакции с 2,4-дибром-1,3,5-трифенилпентан-1,5-дионом **2a** и 2,4-дибром-3(4-метоксифенил)-1,5-дифенилпентан-1,5-дионом **2b** в жестких условиях в присутствии основного катализатора происходит нуклеофильное замещение атома галогена, при этом карбонильная функция остается неактивной. В результате образуются ранее неизвестные 2-((4-аминофенил)амино)-4-бром-1,3,5-трифенилпентан-1,5-дион **5a** и 2-((4-аминофенил)амино)-4-бром-3-(4-метоксифенил)-1,5-дифенилпентан-1,5-дион **5b**.



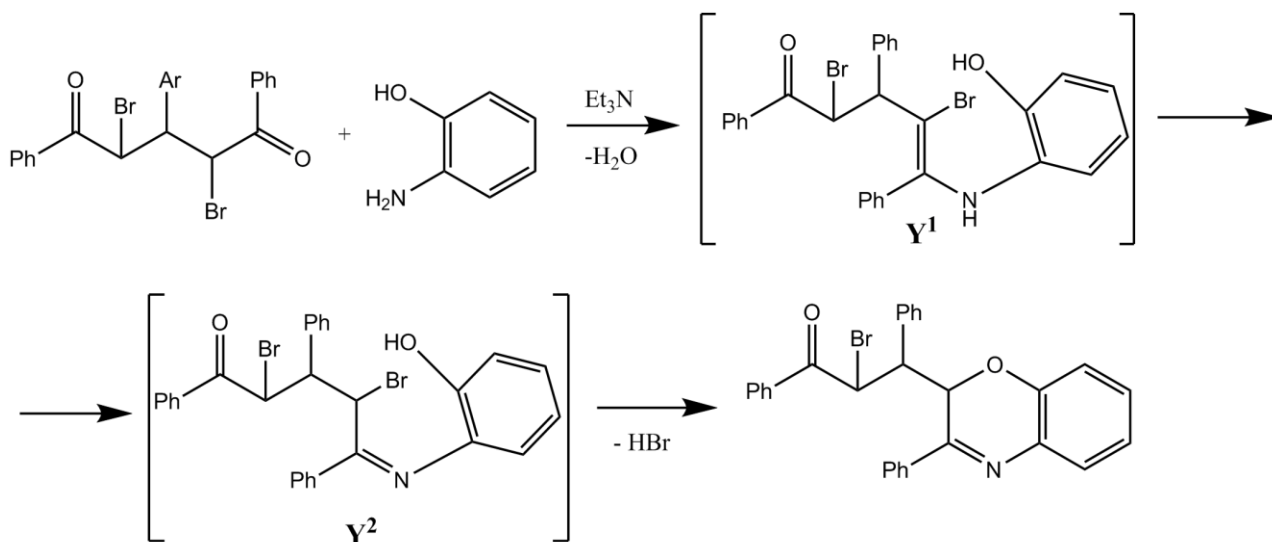
В качестве сравнительного анализа нами осуществлены реакции 2,4-дибром-1,3,5-триарилпентандионов **2a,b** с о-аминофенолом, который представляет интерес в связи с присутствием двух различных реакционных центров. Кон-

денсации при участии амино- и гидроксигрупп *o*-аминофенола с α -бромкарбонильным фрагментом соединений **2a,b** завершается образованием бензо[1,4]оксазинов - 2-бром-1,3-дифенил-3-(3-фенил-2Н-бензо[*b*][1,4]-оксазин-2-ил)пропан-1-она **6a** и 2-бром-3-(4-метоксифенил)-1-фенил-3-(3-фенил-2Н-бензо[*b*][1,4]-оксазин-2-ил)пропан-1-она **6b**.



2,6 a Ar = C₆H₅; **b** Ar = C₆H₄OCH₃ -4

В отличие от предыдущего процесса в молекуле *o*-аминофенола конкурируют 2 активных центра. Более активной к карбонильной функции субстратов является аминогруппа, в результате образуются интермедиаты **Y₁** и **Y₂**. Затем происходит циклизация по гидроксильной группе с элиминированием бромоводорода с образованием замещенного бензоксазина.



Условия реакций α,α' -дибром-1,3,5-триарилпентандионов **2a,b** с *o*-, *p*-фенилендиаминами и *o*-аминофенолом, а также выходы продуктов **3a**, **4a,b**, **5a,b** и **6a,b** приведены в табл. 1. Физико-химические характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 2.

Таблица 1- Реакции α,α' - дибром-1,3,5-триарилпентандионов
с о-, п- фенилендиаминами и о-аминофенолом

№ соеди- нения	Реагент растворитель	Соотноше- ние реа- гентов	Время реакции, час	№ продукта	Выход, %
2a	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2$ EtOH	1:1	4	3a	38
2a	$\text{1,2-C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2$ пиридин	1:1	8	4a	69
2b	$\text{1,2-C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2$ пиридин	1:1	2,5	4b	73
2a	$\text{1,4-C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2$ пиридин	1:2	4	5a	81
2b	$\text{1,4-C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2$ пиридин	1:1	3,5	5b	73
2a	$\text{2-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{OH}$ пиридин	1:1	5	6a	54
2b	$\text{2-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{OH}$ пиридин	1:1	8,5	6b	57

Таблица 2 – Физико-химические характеристики синтезированных
соединений **3a, 4a,b, 5a,b и 6a,b**

Соеди- нение	Брутто- формула	Выход, %	R _f	Т.пл., °C (р-ль)
3a	$\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$	38	0,45	74-75 (EtOH)
4a	$\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}$	69	0,40	70-71 (EtOH)
4b	$\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$	73	0,29	84-85 (ацетон)
5a	$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$	81	0,48	97-99 (EtOH)
5b	$\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_3$	73	0,35	168-169 (ацетон)
6a	$\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{BrNO}_2$	54	0,41	67-68 (EtOH)
6b	$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3$	57	0,50	80-82 (ацетон)

Строение продуктов **3a, 4a,b, 5a,b и 6a,b** определено на основании дан-
ных ИК- и ЯМР спектроскопии (табл.3)

Таблица 3 – Спектральные характеристики синтезированных соединений

3a, 4a,b, 5a,b, 6a,b

Соединение	ИК спектр, ν см ⁻¹				ЯМР ¹ H спектр, δ м.д.						
	C=O	C=N	C-NH	C-NH ₂	H ²	H ³	H ⁴	N-H	NH ₂	CH ₃	Аром. протоны
3a	-	-	-	-	6.12	3.64	5.86	-	9.53	-	6.72-6.42
4a	1690	1650	3130	-	6.00	3.64	4.41	9.52	-	-	6.91-6.58
4b	-	-	-	-	5.97	3.70	4.49	9.33	-	3.89	6.89-6.55
5a	1685	-	3254	3404	6.05	3.64	5.05	9.37	9.72	-	6.82-6.57
5b	1680	-	3042	3138	6.01	3.72	5.09	9.31	9.88	3.87	6.98-6.73
6a	-	-	-	-	5.71	3.69	4.65	-	-	-	6.88-6.40
6b	-	-	-	-	6.00	3.69	4.86	-	-	3.81	6.74-6.42

Реакции α,α' -дибромпентан-1,5-диононов с ароматическими диаминами и о-аминофенолом сопровождаются образованием различных гетероциклических соединений, обладающих разнообразными видами биологической активности.

ВЫВОДЫ

1. Установлено на основании обзора литературных данных по гетероциклизации моно- и дигалогензамещенных и α,β -непредельных кетонов с алифатическими и ароматическими N-нуклеофильными реагентами, что исследования в данном аспекте актуальны.
2. Осуществлен синтез α,α' -дибром-1,3,5-триарилпентан-1,5-дионов.
3. Найдены условия перехода к функционализированным хиноксалиновым и бензоксазиновым системам на основе дибромпентандионов, ароматических диаминов и о-аминофенола.
4. Осуществлены реакции конденсации α,α' -дибром-1,3,5-триарилпентандионов с о-, п-фенилендиаминами и о-аминофенолом.
5. Изучены факторы, влияющие на направление реакций дибромзамещенных пентан-1,5-дионов с о-, п-фенилендиаминами и о-аминофенолом.
6. Показано, что реакция 2,4-дибром-1,3,5-триарилпентан-1,5-диона с о-фенилендиаминном в мягких условиях дает продукт конденсации при участии карбонильной функции субстрата (E)-5-((2-аминофенил)имино)-2,4-дибром-1,3,5-трифенилпентан-1-он, гетероцикл не формируется.
7. Установлено, что 2,4-дибром-1,3,5-триарилпентан-1,5-дионы с о-фенилендиаминном образуют 3,4-дигидрохиноксалины - продукты гетероциклизации при участии α -бромкарбонильного фрагмента; с п-фенилендиаминном дают продукты нуклеофильного замещения атома галогена, при этом карбонильная функция остается неактивной.
9. В плане сравнительной химии осуществлено превращение 2,4-дибром-1,3,5-триарилпентан-1,5-дионов с о-аминофенолом с образованием замещенных бензо[1,4]оксазинов.

Содержание работы отражено в следующих научных публикациях:

1. Пчелинцева Н.В., Лунева М.А., Крылатова Я.Г. Кузьмина Р.И., Полищук Ю.О. Синтез 1Н-азиридинов на основе триарилзамещенных 2-пентен-1,5-дионов и гидроксилamina солянокислого в условиях основного катализа. Сборник тезисов докладов Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». 16-19 ноября 2016 года, г.Уфа РИЦ БашГУ, 2016. С.54. ISBN 978-5-7477-4211-6.
2. Полищук Ю.О., Баталин С.Д., Пчелинцева Н.В., Крылатова Я.Г., Лунева М.А. Превращения дигалогенпентандионов с ароматическими диаминами. Сборник тезисов докладов Всероссийской конференции «Байкальская школа-конференция по химии-2017». 15-19 мая 2017 года, г. Иркутск ИПХФ РАН, 2017 (в печати).