

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

Синтез и реакции арилметиленбиспиридин(пиран)-2-онов

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 2 курса 251 группы

направления 04.04.01 – «Химия»

Институт химии

Арзамовой Екатерины Михайловны

Научный руководитель
д.х.н., профессор

Федотова О.В.

Зав. кафедрой

д.х.н., профессор

Федотова О.В.

Саратов 2018

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цель работы. 2Н-Пиран-2-оны и их производные, представляют собой большой класс биологически активных соединений, широко распространенных в природе. Их участие в метаболических процессах растений, животных, морских организмов, бактерий, насекомых, говорит о высокой фармакофорности систем. Так, среди производных 2Н-пиран-2-онов выявлены ингибиторы ацетилхолинэстеразы, противовоспалительные и иммуносупрессорные агенты. В дополнение к их выраженному влиянию на сердечно-сосудистую систему, следует выделить противомикробную и противотуберкулезную активности.

Широкое применение комплексов переходных металлов в биохимии делает актуальными исследования, направленные на получение и изучение свойств новых гетеросистем лиганд-металл. При этом синтез органических комплексных соединений переходных металлов, имеющих в своем составе кислород и азот, вызывает интерес благодаря широкому спектру биологической активности лигандов, в том числе включающих в координационную сферу 2Н-пиран-2-оны. Чрезвычайно обширна возможность их применения в фармакологии и медицине. Комплексы 2Н-пиран-2-онов с такими металлами как железо (III), никель (II), кобальт (II), медь (II) обладают антимикробной, противоопухолевой, противогрибковой активностями.

Таким образом, **целью** настоящей работы явился синтез арилметилениспирин-2-онов модифицированной реакцией Ганча и установление вероятной схемы их образования.

Задачи исследования:

1. Проведение реакции Ганча под действием ацетата аммония в кислой среде применительно к 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-ону, ароматическим альдегидам в условиях термической и микроволновой активациях.

2. Исследование двухкомпонентных реакций арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-онов с ацетатом аммония и гидроксиламином гидрохлоридом в уксусной кислоте.
3. Изучение реакционной способности арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-онов в качестве лигандов в реакции комплексообразования с ацетатом меди (II).

Основное содержание работы

Обширный спектр биологической активности синтетических и природных 2Н-пиран-2-онов делает актуальной разработку методик функционализации данных систем с целью получения новых структур с практически значимыми свойствами. Наличие нескольких реакционных центров обуславливает синтетическую ценность 2Н-пиран-2-онов и представляет обширные перспективы их фундаментальных исследований в различных областях.

Однако, несмотря на столь огромную ценность 2Н-пиран-2-онов, исследования их химических свойств весьма ограничены. К примеру, химия 2Н-пиран-2-оновых субстратов в периодической печати представлена в крайне малом объёме, что является значительным упущением.

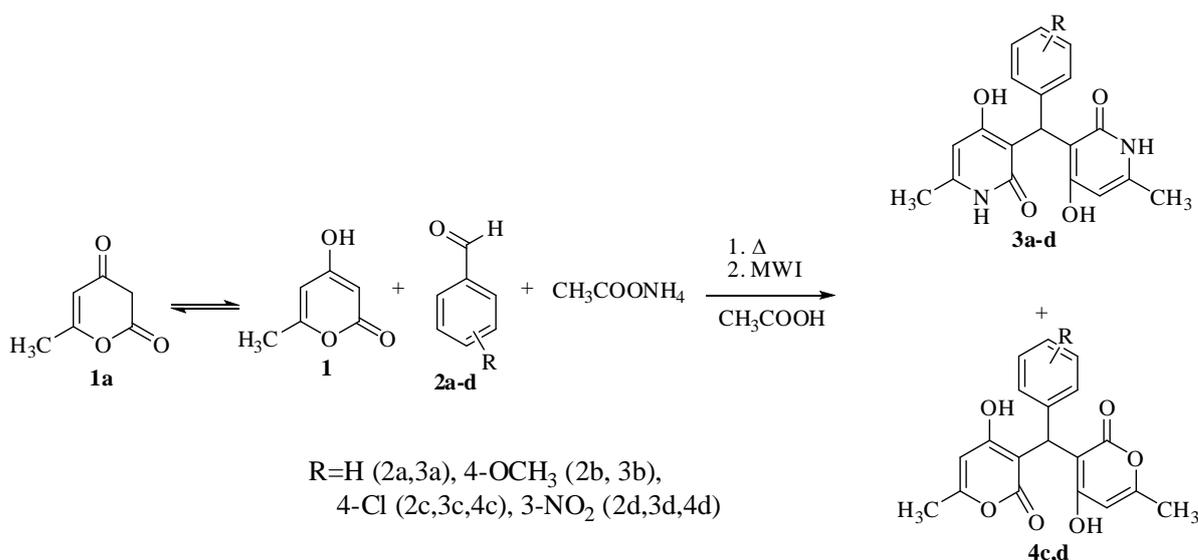
Стремительное развитие координационной химии переходных металлов Cr^{2+} , Cr^{3+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Pd^{2+} привело к увеличению накопления огромного материала по структуре, физико-химическим свойствам комплексных соединений, полученных на их основе. Тем не менее, в литературе не описаны реакции арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-онов с солями переходных металлов, что способствовало бы расширению представлений не только об их реакционной способности, но и об их возможном применении в различных областях в координационном состоянии. К примеру, введение меди в конденсированные 2Н-пиран-2-оны могло бы привести к получению новых ценных веществ, таких как противомикробные препараты нового

поколения, возможности разработки новых противоопухолевых агентов, поскольку медь играет важную роль в процессе роста опухоли и метастазирования.

1. Модифицированная реакция Ганча с участием 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она

Нами изучено взаимодействие 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она (**1**), ароматических альдегидов (**2a-d**) и ацетата аммония в модифицированной реакции Ганча в кислой среде при микроволновой и термической активации. При этом субстрат **1** рассматривался как циклический эфир, находящийся в растворе в енольной форме, а ацетат аммония как источник аммиака.

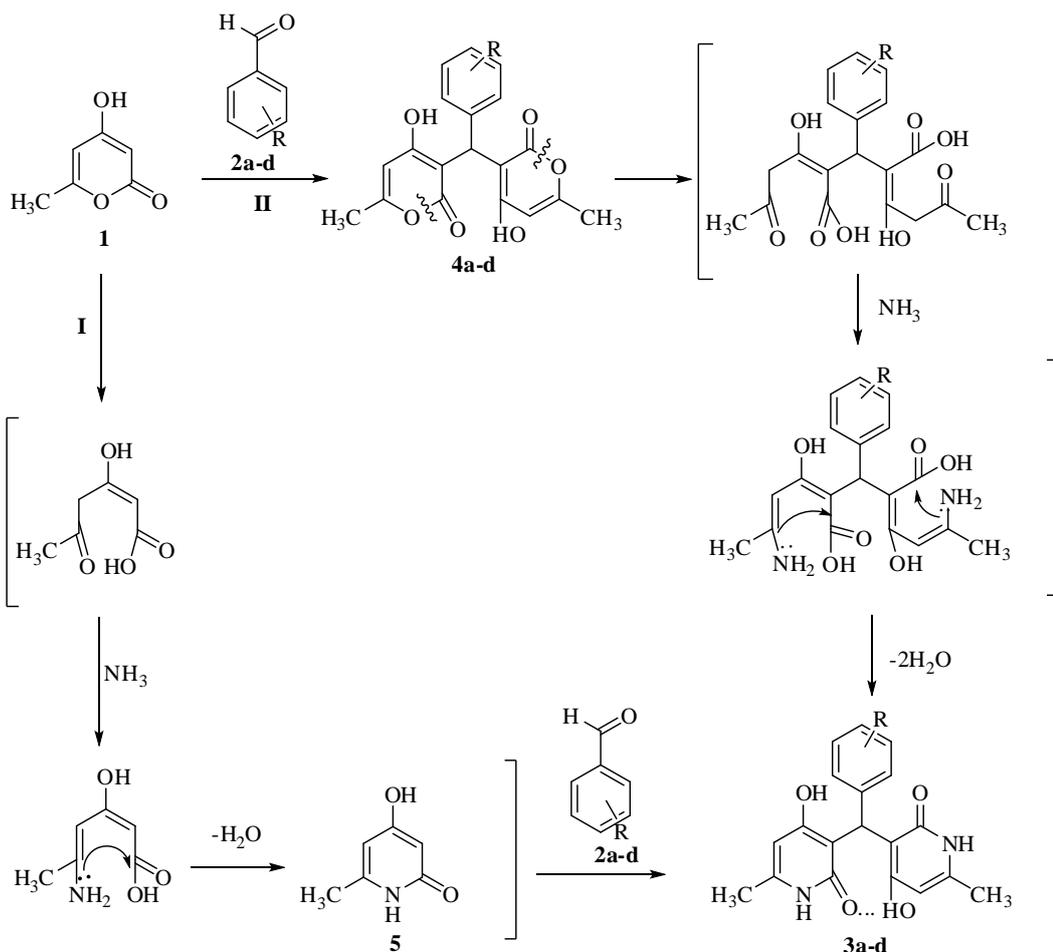
Найдено, что вне зависимости от условий протекания процесса (как при нагревании, так и под воздействием микроволнового излучения) и характера заместителя в ароматическом альдегиде, получение классических продуктов данной реакции – симметричных 1,4-дигидропиридиновых систем практически не представляется возможным. Это обусловлено многовариантностью направлений протекания превращений за счет наличия в молекулах субстратов и интермедиатов нескольких реакционных центров.



Установлено, что в выбранных нами условиях, образуются арилметиленбис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиридин-2-оны (**3a-d**) с выходами 27-72% .

При наличии электроноакцепторного заместителя в ароматическом кольце карбонильной компоненты (4-Cl, 3-NO₂) общая тенденция к протеканию 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 (**1**), 4-хлорбензальдегида (3-нитробензальдегида) и ацетата аммония в условиях кипячения в ледяной уксусной кислоте и воздействия микроволнового облучения смеси метилениспиридин-2-онов (**3c,d**) и их кислородсодержащих аналогов (**4c,d**).

Формирование подобных структур в условиях трехкомпонентной *one-pot* реакции можно рассматривать как многоступенчатый домино-процесс, который может реализовываться по двум направлениям:



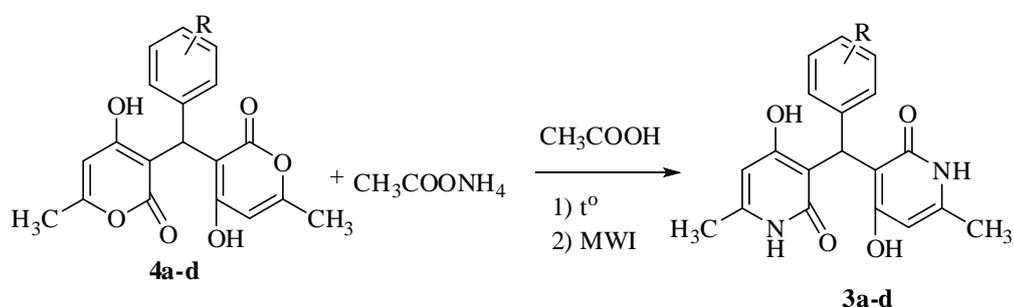
С одной стороны, данная реакция может протекать через первичную рециклизацию исходного 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она в его азааналог

(5), который конденсируется по Кневенагелю и Михаэлю с альдегидом, что и приводит к получению в конечном итоге симметрично построенных арилметилениспиридин-2-онов (**3a-d**). На основании данных литературы, такой вариант превращения субстратов реализуется в основной среде (водный аммиак).

Второй вариант превращения субстратов предполагает первоначальную конденсацию 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она (**1**) с альдегидом с образованием арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-онов (**4a-d**), гетероциклические фрагменты в которых подвергаются дециклизации. Последующая нуклеофильная атака аммиаком, возникающая при разложении ацетата аммония, карбонильных групп и N-гетероциклизация ендиаминов дает конечные продукты **3**.

Ввиду того, что при проведении исследуемого трехкомпонентного превращения с участием электроноакцепторных заместителей в карбонильной компоненте в среде ледяной уксусной кислоты в смеси вместе с биспиридин-2-онами (**3a-d**) идентифицируются их O-гетероаналоги –**4c,d**. Можно полагать, что в кислой среде второе направление превращений субстратов через биспиран-2-оны становится более вероятным.

Введение арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-онов **4a-d** в двухкомпонентную реакцию Чичибабина с использованием ацетата аммония также приводит к рециклизации 2Н-пиран-2-оновых фрагментов с образованием единственных структур **3a-d**.



R= H (a), 4-OCH₃ (b), 4-Cl (c), 3-NO₂ (d)

Полученные данные позволяют исключить возможность протекания трехкомпонентной реакции Ганча в кислой среде по пути **I**.

Экспериментальное выделение интермедиатов – арилметиленбис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-онов и их легкое превращение в арилметиленбис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиридин-2-оны в аналогичных условиях при двухкомпонентной реакции дают основание для вывода о реализации в данном случае механизма, подразумевающего конденсацию 2Н-пиран-2-она с альдегидом в бисаддукт и дальнейшее азануклеофильное превращение с рециклизацией (**путь II**).

Строение полученных соединений **3a-d** установлено на основании данных ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N спектроскопии с привлечением методов гетероядерной корреляционной спектроскопии НМВС и НМҚС.

В ЯМР ^1H спектрах арилметиленбис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиридин-2-онов (**3a-d**), зарегистрированных в ДМСО- d_6 , наблюдаются синглеты: двух винильных протонов пиридин-2-оновых фрагментов при 5.89-6.03 м.д., шести протонов метильных групп в области 2.12-2.16 м.д., метинового протона при 5.86-5.92 м.д. Мультиплеты ароматических протонов отмечены в диапазоне 6.90-8.06 м.д.

Предложенные структуры находят своё подтверждение и в спектрах ЯМР ^{13}C , а также в корреляционных спектрах НМҚС, НМВС.

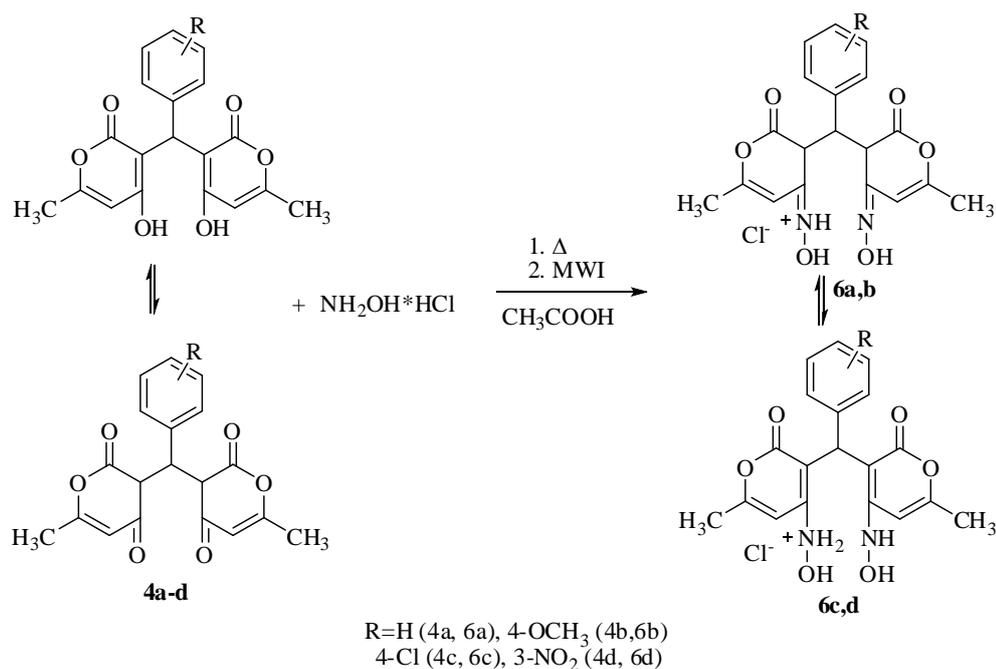
Наличие в спектрах НМВС на ядрах $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ кросс-пиков 2.15/-218 м.д. и 5.90/-218 м.д., соответствующих ключевой корреляции атома азота с протонами метильной и винильной групп цикла, доказывает присутствие атома азота в гетерокольце. Обнаружение в спектре НМҚС $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ кросс-пика 11.6/-218 м.д. указывает на лактамную таутомерную форму циклического амида.

2. Взаимодействие арилметиленбис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-онов с гидроксиламином

Кроме использования моноклеофильного реагента – ацетата аммония, нами осуществлены реакции арилметиленбис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-онов (**4a-d**) с гидрохлоридом гидроксиламина.

Установлено, что при взаимодействии арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-Н-пиран-2-онов (**4a-d**) с солянокислым гидроксиламином не представляется возможным образование дигидропиридиндионовых систем вне зависимости от электронных свойств заместителя R, а также термического или микроволнового вариантов активации. Вместе с тем, реакция сопровождается нуклеофильной атакой гидроксиламином активных оксоцентров обоих 2Н-пиран-2-оновых фрагментов с образованием дизамещенных продуктов - хлоридов N-(3-((4-(гидроксиламино)-6-метил-2-оксо-2Н-пиран-3-ил)(арил)метил)-6-метил-2-оксо-2Н-пиран-4-ил)гидроксил-аммония (**6**).

Строение полученных оксимов **6** установлено на основании данных элементного анализа, ЯМР ^1H и ИК спектроскопии.

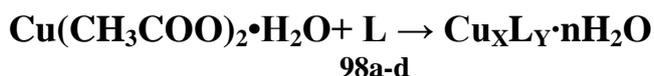


По данным элементного анализа и ЯМР ^1H спектроскопии диоксимы (**6a-d**) выделены из реакционной смеси в виде гидрохлоридов. Так, в ЯМР ^1H спектрах соединений **6c,d** имеются два сигнала, отвечающие протонам оксимных групп при 11.30-11.35 м.д. и 11.54-11.60 м.д., при этом более сильнополюный сигнал уширен, что говорит о большей подвижности аммонийного протона и его сольватированности за счет солеобразования.

Отмечено, что оксимы **6c,d** в растворе ДМСО- d_6 находятся в енаминной таутомерной форме, о чем позволяет судить присутствие в ЯМР ^1H спектре сигнала одного метинового протона в виде синглета в области 6.19-6.37 м.д., в то время как для фенилзамещенного продукта **6a** и его метоксифенильного аналога в данных условиях оказывается более стабильной иминная форма. Это доказывается наличием в ЯМР ^1H спектре триплета третичного протона в диапазоне 5.70-6.21 м.д. и неразрешенного мультиплета двух протонов в области 6.03-6.14 м.д., отвечающего сигналам метиновых протонов в положениях 3 и 3' спиновой системы $\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$.

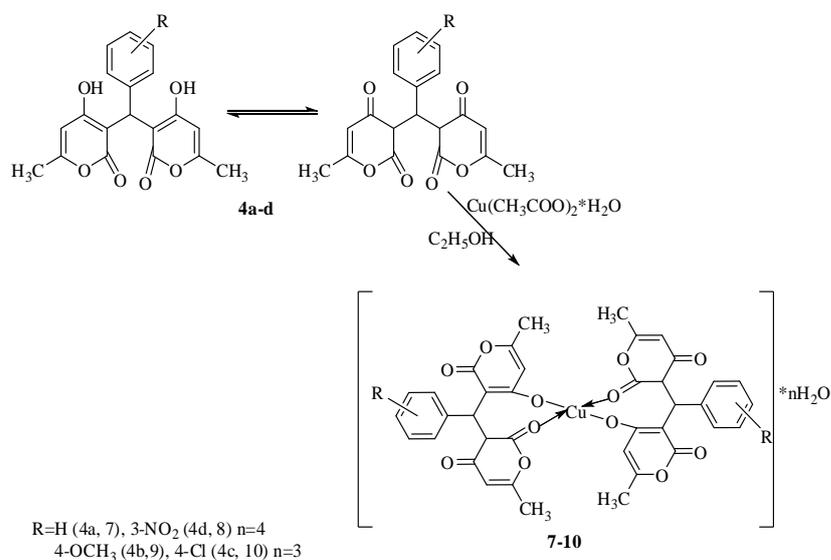
3. Взаимодействие арилметиленбис-4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-онов с ацетатом меди

Нами впервые синтезированы комплексные соединения меди (II) с соответствующими лигандами, в качестве которых выступают арилметиленбис-4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-оны (**4a-d**). Установлено, что в растворах метиленбиспиран-2-оны **4a-d** существуют в диенольной *трео*-конформации независимо от выбранного растворителя. Комплексы для субстратов **4a-d** получены методом изменения лигандного окружения в растворе моногидрата ацетата меди (II) по ниже представленной реакции:



Установлено, что при взаимодействии 3,3'-(фенилметилен)-, 3,3'-(4-метоксифенилметилен)-, 3,3'-(4-хлорфенилметилен)- и 3,3'-(3-нитрофенил)метилен)бис(4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-онов) (**4a-d**) с моногидратом ацетата меди (II) образуются бидентатные комплексные соединения **7-10** с включением во внешнюю сферу трех (**4b,c**) или четырех (**4a,d**) молекул кристаллизационной воды. Об этом говорят эндотермические эффекты при 120, 140, 110 °C и соответствующая им убыль массы на весовых кривых—8.5, 6, 6.2, 9% (вычислено – 8, 6.1, 5.9, 8.5%) для комплексов **7-10** при анализе продуктов методом дифференциально-термического анализа.

Экзотермические эффекты с максимумами соответственно 220 и 490 °С (7), 180 и 420 °С (8), 220 и 470 °С (9), 200 и 500 °С (10) на термограммах комплексов отнесены нами к процессу удаления органических частей молекул. Причем первый соответствует плавлению образцов с частичным разложением металлокомплексов, при котором убыль массы составила 51% (вычислено 50.5%) (7), 32% (вычислено 31.5%)(8), 49% (вычислено 48.7%) (9), 50% (вычислено 49.9%) (10). Второй экзoeffект отвечает за осуществление полной и глубокой деструкции.



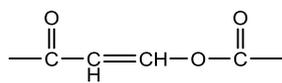
Окончание процесса разложения происходит при 640 °С с образованием конечного продукта – оксида меди (II) для комплекса **7**, при 550 °С для комплекса **8**, при 670 °С для комплекса **9** и при 690 °С для комплекса **10**.

Согласно данным ИК спектроскопии комплексов **7-10** можно полагать, что их образование происходит при участии двух молекул лигандов **4a-d** за счет депротонированных енольных групп пиран-2-оновых фрагментов и лактонных карбонильных групп в каждой из систем. При этом происходит разрушение хелатной диенольной формы субстрата и переход её в таутомерную диоксоформу. В ИК спектрах комплексов **7-10** исчезают сигналы енольных гидроксильных групп при 1631 см^{-1} вследствие замещения атома водорода медью. Интенсивность колебаний $\nu_{\text{C=O}}$ лактонной группы падает по сравнению с субстратами, вероятно из-за связывания с медью координационными связями. Вместо интенсивной полосы поглощения в

спектре лиганда при $3420 \text{ см}^{-1}(\nu_{\text{OH}})$ появляется гипсохромно смещенная полоса при 3429 см^{-1} , что может соответствовать наличию кристаллизационной воды в комплексах **7-10**. Отмечено также исчезновение валентных колебаний при 3111 см^{-1} и появление сигнала при $1509-1514 \text{ см}^{-1}$, соответствующего свободному вращению ароматического заместителя.

Для комплексных соединений **7-10** записаны УФ спектры в ацетонитриле.

В УФ спектрах комплексов меди (II) обнаружены характеристические полосы: при λ_{max} 298 нм ($A=2.247$) для соединения **7**, претерпевающая батохромное смещение по сравнению с таковым в исходном лиганде - λ_{max} 293.5 нм ($A=2.181$) и относящаяся к запрещенным по симметрии $\pi-\pi^*$ переходам ароматических колец. Появление новой полосы для соединения **7** с λ_{max} 247 нм ($A=1.368$) соответствует $n-\pi^*$ переходу в $\text{C}=\text{C}-\text{O}-\text{Me}$ фрагменте, где гетероатом координационно связан с медью. Наличие лактонного координированного фрагмента приводит к существенному увеличению интенсивности полосы при 298 нм для комплексного соединения **7**, которая в кетонной форме, вероятно, за счет вклада переходов в сопряжение в системе



становится одной из самых интенсивных. Таким образом, можно говорить о возможном переходе енольной формы субстрата в кетонную при комплексообразовании в полярном растворителе (CH_3CN).

Таблица 3.1 Данные УФ спектроскопии для комплексов меди (II) **7-10** и их лигандов **4a-d**

№ п/п лиганда	λ_{max} , нм	№ п/п комплекса	λ_{max} , нм
4a	293.5 ($A=2.18$)	7	247.0 ($A=1.36$) 298.0 ($A=2.24$)
4b	292.5 ($A=1.79$)	9	246.5 ($A=1.90$) 298.5 ($A=2.84$)
4c	295.5 ($A=1.82$)	10	246.5 ($A=0.78$) 298.5 ($A=1.18$)
4d	285.5 ($A=1.95$)	8	246.0 ($A=1.53$) 296.5 ($A=2.26$)

Выводы

1. Изучена модифицированная реакция Ганча с участием 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она, ароматических альдегидов и ацетата аммония при термической и микроволновой активациях. Показана возможность образования арилметиленис(4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1Н)-онов) независимо от характера радикала в ароматическом альдегиде.
2. Найдено, что электроноакцепторные заместители способствуют конкурирующим реакциям конденсации изучаемых субстратов в арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-оны.
3. Выявлено, что при действии солянокислого гидроксиламина на арилметилениспиран-2-оны образуются оксимы хлорид N-(3-((4-(гидроксиламино)-6-метил-2-оксо-2Н-пиран-3-ил)(арил)метил)-6-метил-2-оксо-2Н-пиран-4-ил)гидроксиламмония; их комплексообразование с ацетатом меди (II) завершается формированием бидентатных комплексов за счет лактонной и енольной функциональных групп.