

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биоорганической химии

**5-(R)БЕНЗИЛИДЕН-2,2-ДИМЕТИЛ-1,3-ДИОКСАН-4,6-ДИОНЫ В
РЕАКЦИЯХ С N-НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы
направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Удаловой Анастасии Павловны

Научный руководитель
д.х.н., профессор

О.В. Федотова

Зав. кафедрой
д.х.н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2020

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цель работы. Наибольший интерес среди производных кислоты Мельдрума представляют 5-(R)бензилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионы, которые обладают противомаларийной, антиоксидантной, антимикробной активностями, а также являются ингибиторами агрегации тромбоцитов.

Неуклонный рост интереса к синтезу гетероциклических соединений связан с их высокой биологической активностью. 2,2-Диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан (кислота Мельдрума, изопропилиденмалонат) относится к реагентам, широко используемым в синтезе функционализированных и гетероциклических соединений, взаимодействующим с разнообразными электрофильными реагентами по С-5 атому углерода и С-4, С-6 атомам углерода с нуклеофильными реагентами.

Арилиденные производные служат универсальными субстратами для различных видов реакций. Они являются удобными интермедиатами для реакций циклоприсоединения и синтеза гетероциклических соединений с потенциальной фармакологической активностью, такой как кардиотоническая и ингибирующая активности интегразы ВИЧ-1.

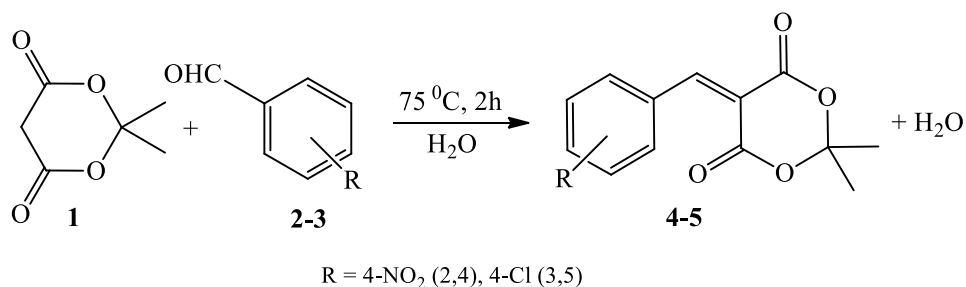
Таким образом, **целью** настоящей работы явилось исследование поведения 5-(R)бензилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионов в реакциях с моно - и биазануклеофилами.

Основное содержание работы

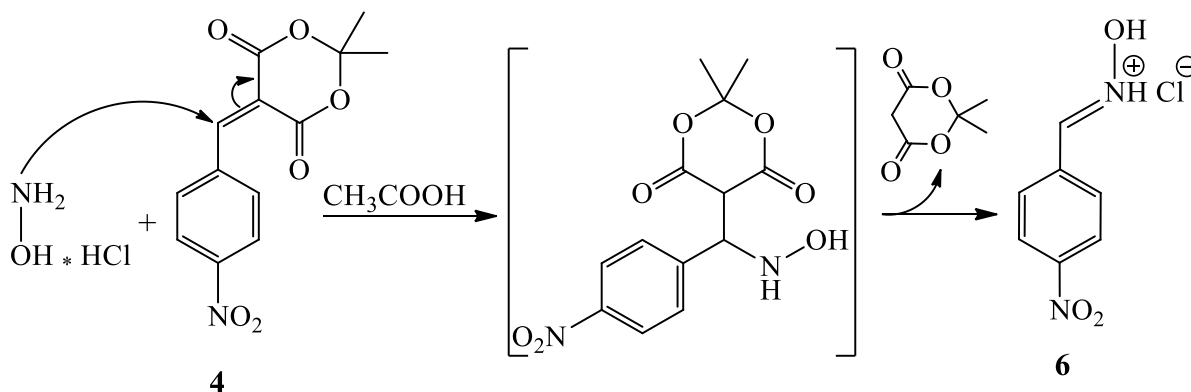
Анализ данных периодической печати свидетельствует о том, что системы, содержащие 2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан, представляют колоссальный интерес для исследования специалистами различного профиля как с фундаментальной, так и с прикладной точек зрения.

5-(R)бензилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионы (**4**, **5**) получены конденсацией Кневенагеля кислоты Мельдрума (**1**) и замещенного

бензальдегида (**2**, **3**) в условиях отсутствия катализатора в воде при 75°C в течение 2 часов.



При проведении реакции 5-(4-нитробензилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**4**) с солянокислым гидроксиламином при перемешивании при 75°C в уксусной кислоте происходит образование (E)-N-(4-нитробензилиден)гидроксиламмония хлорида (**6**) с выходом 33%.



Выделение продукта данной реакции в виде соли можно объяснить тем, что исходный гидроксиламин был введен в реакцию в виде гидрохлорида.

Строение оксима **6** установлено на основании данных ЯМР ¹H спектроскопии, которые согласуются с литературными данными, двумерной корреляции HSQC.

В ЯМР ¹H спектре соединения **6** наблюдаются: уширенный синглет протона N⁺-H группы при 8.15 м.д. и синглет протона OH-группы при 10.98 м.д., принадлежащие оксимному фрагменту. Синглет при 8.31 м.д. соответствует сигналу CH=N группы. Сигналы протонов ароматического кольца представляют собой два дублета при 7.90 (J=7.2 Гц) и 8.26 м.д. (J=7.2 Гц), что характерно для пара-замещения бензола.

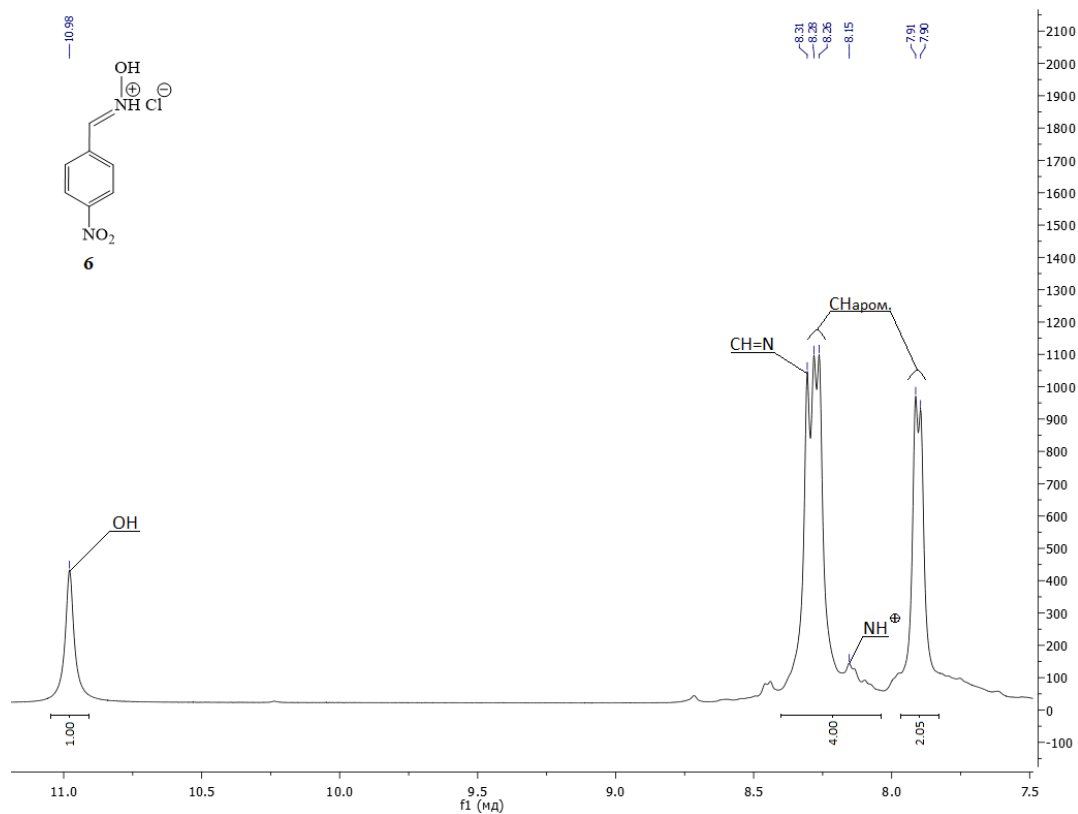


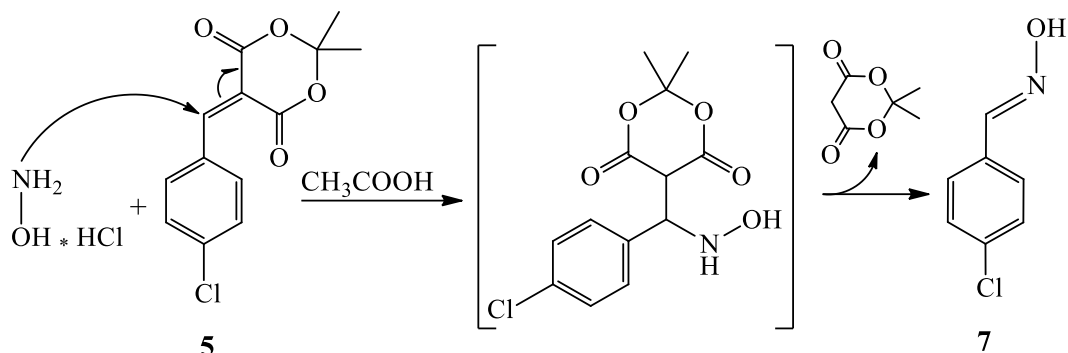
Рис. 1 ЯМР ^1H спектр (Е)-N-(4-нитробензилиден)гидроксиламмония хлорида (**6**) ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$)

HSQC-спектр подтвердил предположения о строении соединения **6**, сделанные на основании данных спектра ЯМР ^1H , наличием кросс-пиков при 8.26/123.74, 7.90/127.31 м.д., соответствующих корреляции C-N в ароматическом кольце и кросс-пика при 8.31/146.92, который относится к корреляции винильного протона с атомом углерода во фрагменте CH=N.

Основываясь на литературных данных, присоединение амбидентных азотсодержащих нуклеофильных реагентов осуществляется по β -углеродному атому бензилиденового фрагмента субстрата с последующим раскрытием кольца кислоты Мельдрума с высвобождением карбонильной группы, которая взаимодействует со вторым азотатом нуклеофила.

В отличие от распространенного механизма протекания аналогичных реакций не наблюдалось образование циклического продукта. Исходя из этого, предполагается путь протекания реакций через образование β -аддукта Михаэля, с последующим отщеплением кислоты Мельдрума, как хорошо уходящей группы, и получением оксима **6**.

Аналогично, при использовании в качестве субстрата 5-(4-хлор)бензилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**5**) происходит образование (E)-4-хлорбензальдоксима (**7**).

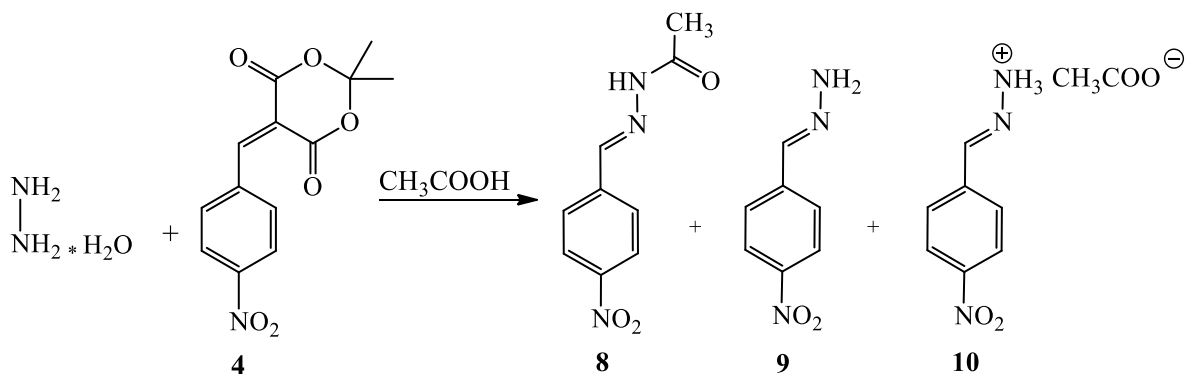


Строение продукта **7** установлено на основании данных ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, соответствующих литературным.

В ЯМР ^1H спектре соединения **7** происходит смещение сигнала уширенного синглета протона OH-группы в сильное поле (7.69 м.д.), что объясняет образование оксима **7** в свободном виде. Также зарегистрирован синглет протона $\text{CH}=\text{N}$ группы при 8.10 м.д., дублеты ароматических протонов обнаружены при 7.50 ($J=8.0$ Гц) и 7.35 ($J=8.0$ Гц) м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C продукта **7** сигналы атомов углерода ароматического кольца обнаружены при 128.17, 129.04, 130.48 и 135.90 м.д. Сигнал атома углерода $\text{CH}=\text{N}$ -группы найден в слабом поле при 149.27 м.д.

При переходе к биазануклеофилу - гидразингидрату в тех же условиях получена смесь продуктов (E)-N-(4-нитробензилиден)ацетогидразида (**8**), (E)-(4-нитробензилиден) гидразина (**9**) и (E)-2-(4-нитробензилиден)гидразин-1-иум ацетата (**10**).



Строение полученных соединений подтверждено на основании данных ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, гетероядерной корреляции HSQC и HMBSC.

Исходя из значений интегральной интенсивности в спектре ЯМР ^1H , соотношение продуктов **8:9:10** составляет 16,6:2,6:1.

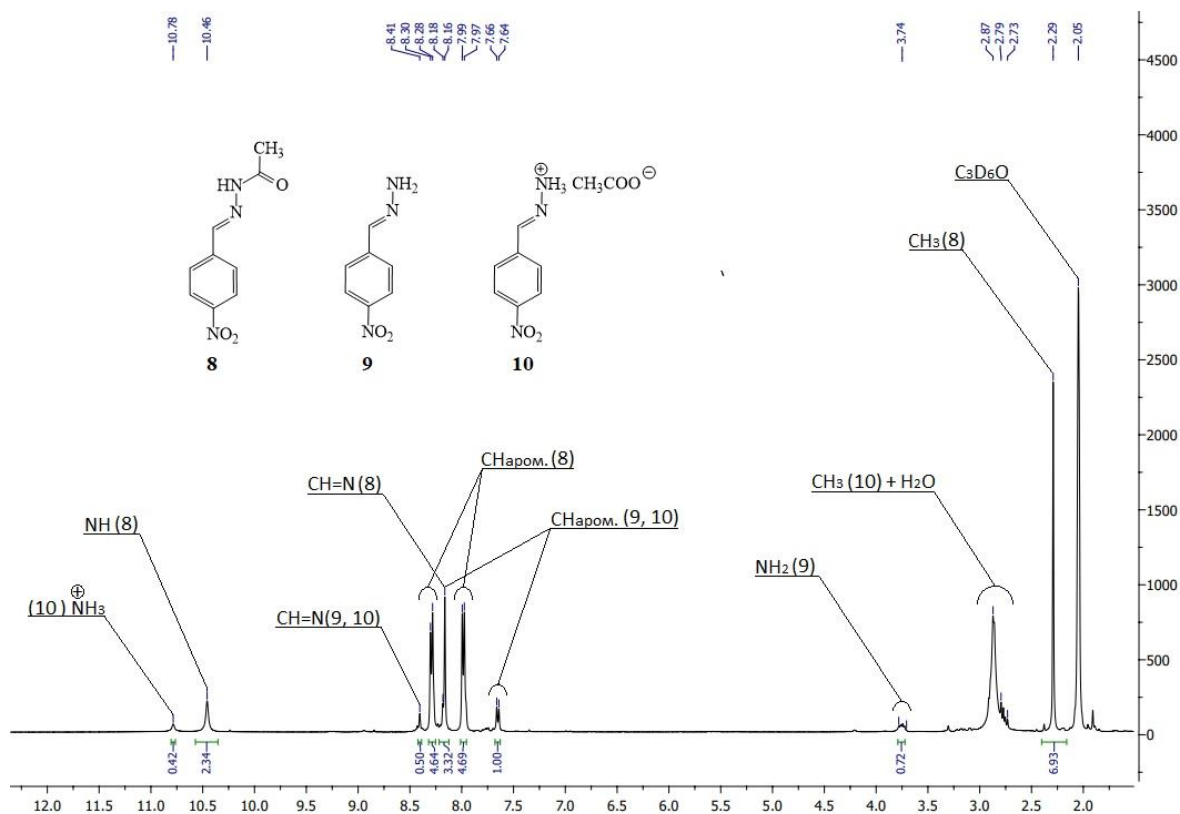


Рис. 2 ЯМР ^1H спектр смеси (E)-N-(4-нитробензилиден)ацетогидразида (**8**), (E)-(4-нитробензилиден) гидразина (**9**) и (E)-2-(4-нитробензилиден)гидразин-1-иум ацетата (**10**) ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$)

В ЯМР ^1H спектре смеси соединений **8**, **9**, **10** (E)-N-(4-нитробензилиден)ацетогидразид (**8**) характеризуется двумя дублетами четырех ароматических протонов при 7,97 ($J=8,0$ Гц) и 8,28 м.д. ($J=8,0$ Гц), синглетом $\text{CH}=\text{N}$ группы при 8,16 м.д., уширенным синглетом группы NH при 10,46 м.д. и синглетом трех протонов метильной группы при 2,29 м.д. Соединение **9** и его соль **10** (в ацетоне- d_6) в смеси с продуктом **8** отличаются двумя дублетами четырех ароматических протонов при 7,64 ($J=8,0$ Гц) и 8,16 м.д. ($J=8,0$ Гц), последний сигнал возможно идентифицировать лишь с помощью двумерной корреляции HMBSC, синглетом $\text{CH}=\text{N}$ группы при 8,41 м.д.. Для соли **10** уширенный синглет протонов группы N^+H_3 обнаружен при

10,78 м.д. и протонов CH_3COO^- в области 2,73-2,91 м.д. Уширенному синглету протонов NH_2 группы продукта **9** соответствует сигнал в 3.74 м.д. Так как сигнал метильных протонов перекрывается уширенным синглетом протонов растворителя, их присутствие доказано при помощи двумерной спектроскопии HSQC (рис. 3).

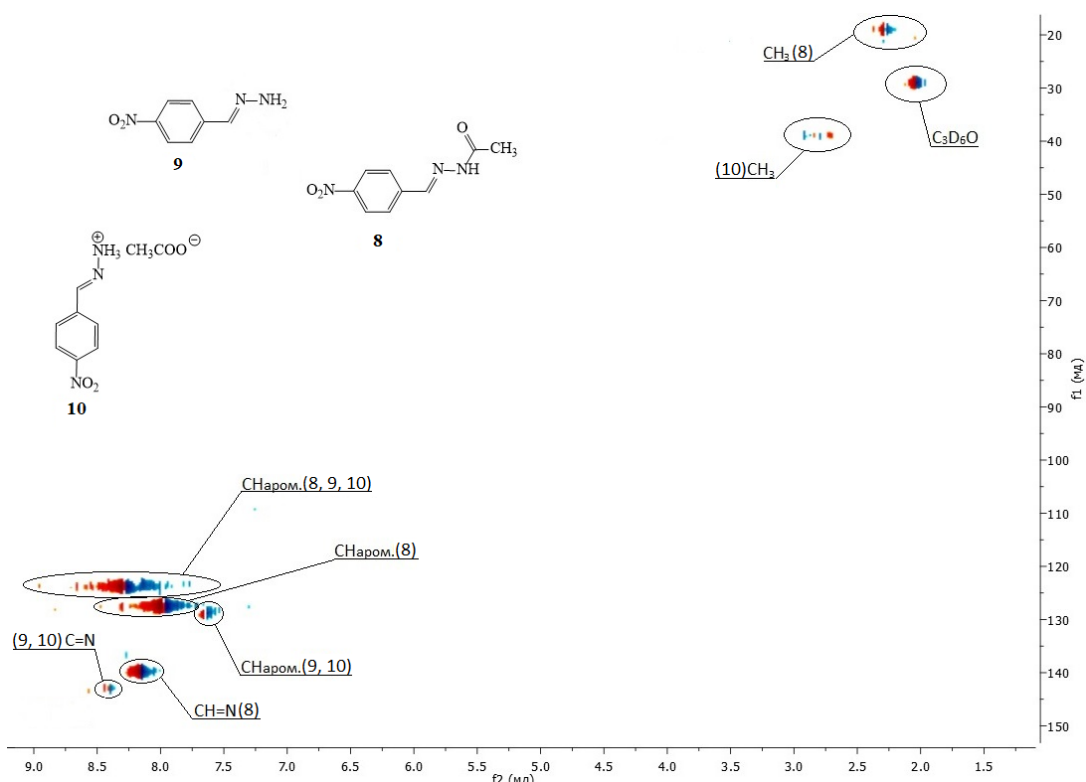
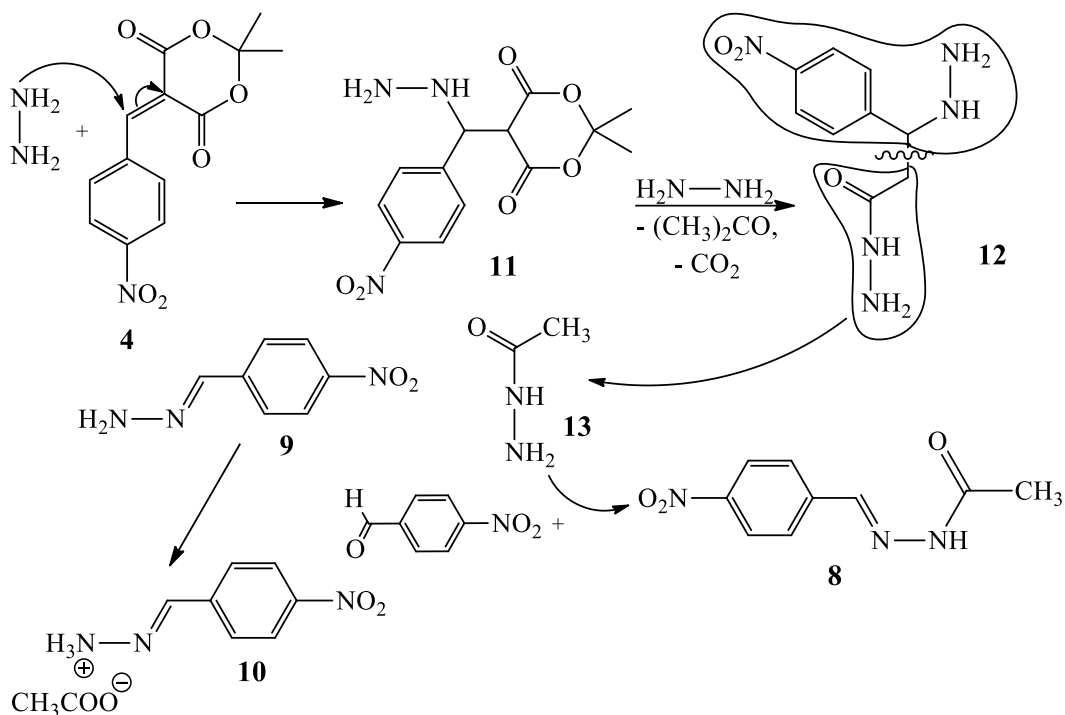
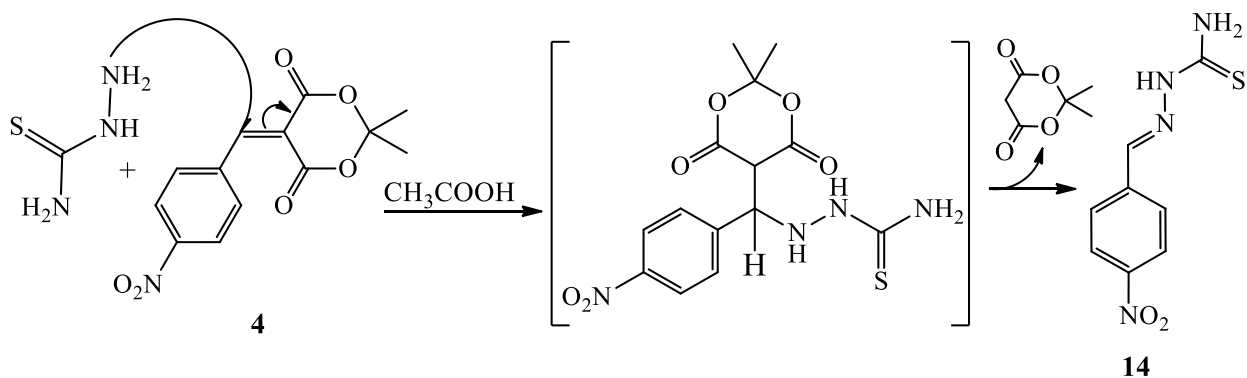


Рис. 3 Спектр HSQC смеси (E)-N-(4-нитробензилиден)ацетогидразида (**8**), (E)-(4-нитробензилиден) гидразина (**9**) и (E)-2-(4-нитробензилиден)гидразин-1-иум ацетата (**10**) ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$)

Вероятно, присоединение гидразина осуществляется по реакции Михаэля с образованием β -аддукта **11**. В результате пиролиза диоксанового цикла кислоты Мельдрума высвобождается карбоксильная группа, которая реагирует со второй молекулой гидразина с образованием интермедиата **12**. Далее происходит реконденсация с образованием (E)-(4-нитробензилиден) гидразина (**9**) (и в последующем его соли - (E)-2-(4-нитробензилиден)гидразин-1-иум ацетата **10**) и амида **13**. Последний реагирует с 4-нитробензальдегидом, который, как известно, может образовываться в данных условиях в результате ретро-реакции Кневенагеля арилиденпроизводных кислоты Мельдрума, с получением продукта **8**.



Установлено, что 5-(4-нитро)бензилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (**4**) взаимодействует с тиосемикарбазидом при перемешивании в уксусной кислоте при 75°C с образованием (E)-2-(4-нитробензилиден)гидразинкарботиоамида (**14**) с выходом 98 %.



Предложенная структура продукта **14** согласуется с данными элементного анализа, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и литературными данными.

В спектре ЯМР ^1H соединения **14**, представленном на рис. 4, присутствуют: уширенный синглет протонов NH-группы в слабом поле при 10.70 м.д., протоны NH_2 -группы идентифицируются уширенным синглетом при 7.66 м.д. Синглету протона $\text{CH}=\text{N}$ группы соответствует сигнал при 8.28

м.д., дублеты ароматических протонов проявляются при 8.09 ($J=8.0$ Гц) и 8.25 ($J=8.0$ Гц) м.д.

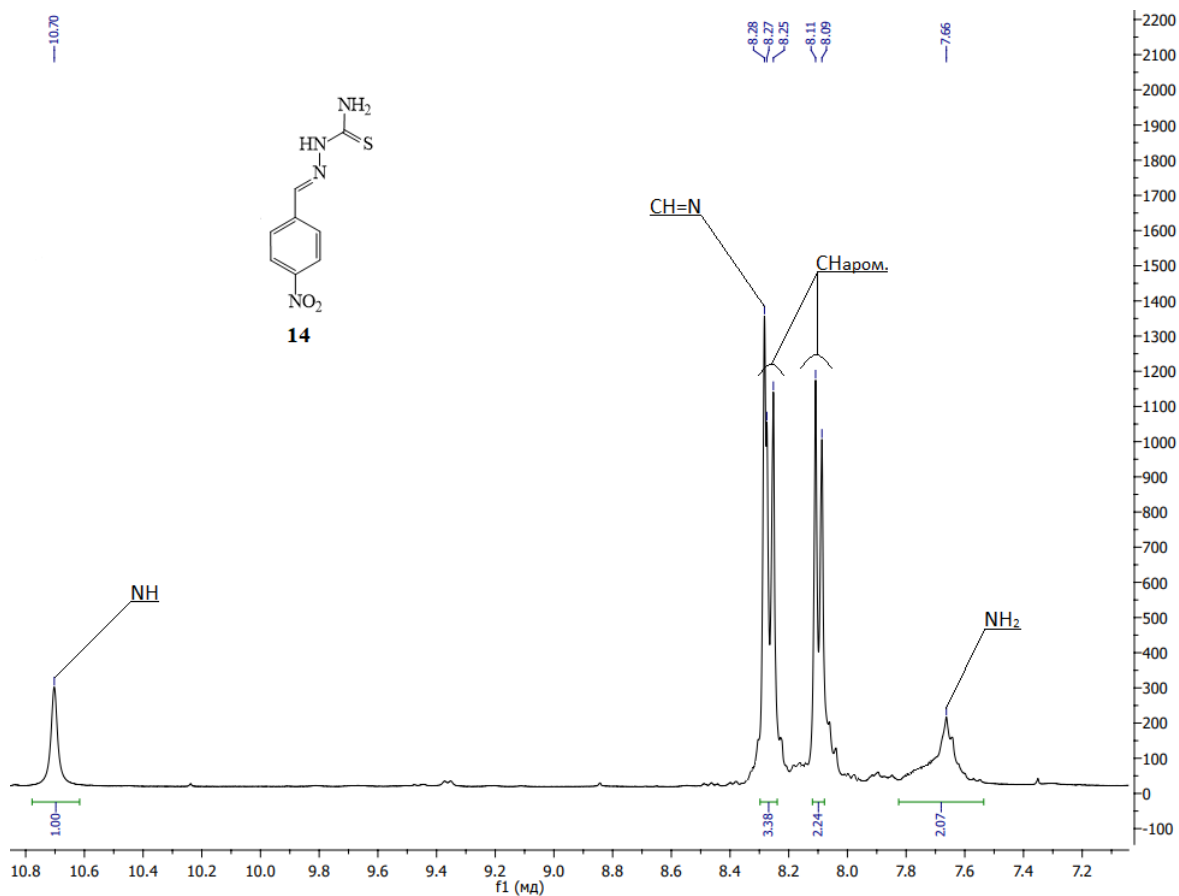


Рис. 4 ЯМР ^1H спектр (E)-2-(4-нитробензилиден)гидразинкарботиоамида (**14**) ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$)

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **14** присутствуют сигналы шести ароматических атомов углерода, при 123,77; 127,99; 140,73; 148,28 м.д., сигнал атома углерода $\text{CH}=\text{N}$ группы при 139.71 м.д. Сигнал в слабом поле при 180.10 м.д. принадлежит тиокарбонильной группе.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на основе 5-(R)бензилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионон получены ароматические оксимы, гидразоны и тиосемикарбазоны путем отличным от описанных в периодической печати.
2. Показано, что взаимодействие 5-(R)бензилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионон с N-нуклеофилами в уксусной кислоте сопровождается ретро-расщеплением фрагмента кислоты Мельдрума.
3. Проведена идентификация полученных соединений и их смесей методами, ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC спектроскопии.