

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ТИПА БИГИНЕЛЛИ (BIGINELLI)

САРЫМЗАКОВА Б.К., ПУЛАТОВА З.М., ВИНОГРАДОВ В.В., САРЫМЗАКОВА Р.К.

Национальная академия наук Кыргызской Республики
Кыргызский национальный университет им. Ж.Баласагына
Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Ельцина
УДК 547.917

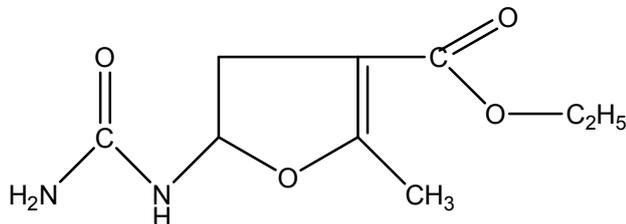
Аннотация: Работа посвящена синтезу гетероциклических соединений, так называемые вещества Бигинелли (Biginelli). Они представляют собой легко доступные гетероциклы с широким диапазоном биологической активности. Важным аспектом реакции гетероциклизации является нахождение оптимальных условий реакции конденсации альдегидов и кетонов с карбамидами и другими веществами.

За почти двухвековую историю органической химии создано более двадцати миллионов индивидуальных веществ. Синтез новых органических соединений приобретает все более широкий размах, что диктуется прежде всего необходимостью решения фундаментальных задач, например выявления связи химической структуры веществ с их реакционной способностью. Но не в меньшей степени быстрое развитие органической химии обеспечивается практическими потребностями общества. Эту прикладную задачу решают химики – органики, работающие в тесном сотрудничестве со специалистами в области фармацевтической химии, биохимии, фармакологии и медицины, а также со специалистами по химической технологии.

Особое место среди миллионов индивидуальных веществ занимают соединения – важный класс гетероциклических соединений – так называемые вещества Бигинелли (Biginelli). Они представляют интерес благодаря разнообразию химических превращений и возможностям практического использования. Эти многофункциональные соединения содержат амидную, карбамидную группы и сочлененные фурановое или пиримидиновое кольца в сочетании с разнообразными заместителями. Введение различных заместителей дает широкие возможности для поиска новых биологически активных соединений.

Синтез веществ на основе «Biginelli reaction»

Синтез тетрагидропиримидин – онов в условиях кислотного катализа заключающийся в конденсации альдегидов с альфа и бета кето – эфирами, а также с карбамидами был известен еще с 1891 года [1-4], по так называемой реакции «Biginelli reaction». Процесс заключается в одновременной конденсации ацетоуксусного эфира с альдегидами и карбамидом по следующей схеме:



Соединения Бигинелли [3, 7] – легко доступные гетероциклы с широким диапазоном биологической активности. Напротив, биологическая активность их семичленных аналогов практически неизвестна, из – за их малой доступности и только для некоторых соединений описана кардиостимулирующая активность.

Целью настоящей работы является изучение реакции гетероциклизации на основе мочевины, бромацетальдегида и толуолсульфиновой кислоты.

Экспериментальная часть

Несколько мг вещества растирали в агатовой ступке с KBr и с помощью пресс форм приготовили таблетки для снятия ИК спектров. Затем ИК спектры исследуемых веществ

регистрировали в виде таблеток на ИК спектрометре Nicolet Avatar 370 GDS в диапазоне 400 – 4000 см⁻¹. Твердые образцы часто изучают в виде суспензий либо в парафиновом масле, либо в гексахлорбутADIENE. При идентификации полученного вещества можно сравнивать со спектром соединения, которое предполагалось синтезировать по так называемым характеристическим полосам поглощения.

Синтез сульфоновой кислоты

Сульфоновая кислота синтезировалась по стандартной методике из паратулосульфохлорида (тозилхлорида), гидроксида натрия и сульфита натрия по стандартной методике в двухлитровой колбе с последующим осаждением сульфоновой кислоты из раствора сульфита натрия концентрированной соляной кислотой. После охлаждения до 5^oC, фильтрации и промывки ледяной водой продукт сушился в эксикаторе над гидроксидом натрия в течение 3 суток. Реакция прошла без осложнений.

Синтез диоксандибромида

Диоксандибромид был приготовлен по стандартной методике [2,3], но синтез наиболее удобно было вести в стакане объёмом 700мл при перемешивании фарфоровым шпателем и охлаждении водопроводной водой при температуре 10-30^oC. В реакцию вводили 44г перегнанного диоксана марки ч. и 81г перегнанного брома ч.д.а., постепенно приливая бром в диоксан и перемешивая получающуюся кристаллическую массу оранжевого цвета. Продукт необходимо хранить в стеклянной банке с притертой пробкой. На открытом воздухе препарат улетучивается за счет сублимации.

Карбамид брался реактивный марки ч.д.а. без дополнительной очистки. ***Диэтиловый эфир*** и ***хлороформ*** предварительно перегонялись при атмосферном давлении с дефлегматором. ***Ацетонитрил*** применялся марки ч. Для перекристаллизации, перегнанный с дефлегматором, а для проведения синтеза осушенный над пятиокисью фосфора и перегнанный. ***Ацетальдегид*** ч. перегонялся для очистки от паральдегида непосредственно в колбу охлаждаемую льдом солью с растворителем, в котором предполагалось вести синтез и по привесу определялось его количество.

Синтез бромацетальдегида

Синтез проводился по стандартной методике [1,2], и при этом мы столкнулись с определенными осложнениями при выделении продукта реакции. Согласно приведенной прописи в раствор 8.8 г ацетальдегида в 50мл эфира постепенно добавлялся диоксандибромид 50г порциями по 1-3г до обесцвечивания и при охлаждении льдом с солью при температуре 5-10^oC. На начальном этапе реакции при добавлении первых порций замечено медленное течение реакции с периодом активации 7-10минут. Затем реакция идет быстро с промежутками между добавляемыми порциями диоксандибромида в 2-3минуты. В конце реакции после добавления последней порции необходима выдержка 10-15минут для завершения процесса. Для выделения бромацетальдегида в полученную реакционную смесь добавлялась ледяная вода порциями по 50мл. При добавлении 150мл произошло разделение водного и органического слоя, причем продукт оказался в нижней части. В отделенный водный слой было добавлено еще 150 мл ледяной воды, при этом выделилось дополнительное количество продукта. Дальнейшее добавление воды не давало эффекта. Вывод – для отделения продукта необходимо добавление 6-кратного количества воды по эфиру. На основе полученного вещества был проведен синтез №1. В водном слое оставшимся после реакции ощущался резкий запах бромацетальдегида, обладающего слезоточивым действием. Поэтому было решено выделить вещество экстракцией хлороформом. Хлороформный экстракт был промыт водой, содой и опять водой, осушен безводным сульфатом натрия и подвергнут перегонке. При перегонке хлороформа без дефлегматора часть продукта отгоняется вместе с хлороформом, но было получено еще 4,30г также желтоватого бромацетальдегида, который был пущен в синтез №2. Оставшийся хлороформный погон был повторно перегнан с дефлегматором и остаток также дистиллирован с выделением 1,67г также желтоватого бромацетальдегида и пущен в синтез №3. Предварительная проверка перегонки хлороформного погона под вакуумом с

дефлегматором в охлаждаемую солью со льдом колбу при 25 °С показало, что разделения не происходит и бромацетальдегид уходит вместе с хлороформом. Повторный опыт с попыткой перегонки бромацетальдегида под вакуумом также показала плохой результат с сильным осмолением и получением желтоватого продукта. По - видимому, осмоление начинается еще при отгонке хлороформа при 61 °С.

На основании вышеприведенного можно сделать следующие выводы: при синтезе бромацетальдегида большая его часть остается в водном-эфирном растворе, так как расслоение начинается тогда когда основная часть эфира переходит в водный слой (растворимость эфира в воде 6,5г в 100мл.). Дополнительное выделение бромацетальдегида возможно проводить экстракцией тяжелым легкокипящим растворителем, например хлороформом. При перегонке конечного продукта необходима добавка стабилизатора уменьшающего его разложение.

Новая методика синтеза бромацетальдегида

В 100мл хлороформа было отогнано 10,3г ацетальдегида и при охлаждении льдом с солью было добавлено порциями по 1-3г 46 г диоксандибромида (в недостатке по реакции). Температура поддерживалась 5-10 °С и реакция шла значительно медленнее, чем в эфире. После отмывки водой, раствором бикарбоната натрия и водой хлороформный слой сушился безводным сульфатом натрия, затем взбалтывался с карбонатом кальция и был оставлен на ночь над карбонатом кальция при 5 °С. Затем хлороформ отгонялся с дефлегматором над карбонатом кальция. Остаток также был перегнан над карбонатом кальция в вакууме при 28 - 35 °С был отобран грязный, но бесцветный продукт в количестве 8,1г. При 35 °С был отогнан чистый бесцветный бромацетальдегид с показателем преломления 1,6380 при 28 °С в количестве 4,1г.

Конденсация бромацетальдегида с сульффиновой кислотой и карбамидом

Конденсацию бромацетальдегида с сульффиновой кислотой и карбамидом проводили по стандартной методике [2,3], в водной среде при мольном соотношении бромацетальдегид : сульффиновая кислота : карбамид 1: 1: 3. Избыток карбамида добавляется для исключения конденсации по второй амидной группе. Для загрязненных (возможно хлороформом) продуктов были проведены синтезы в среде спирта (№3,5) для гомогенизации процесса. Так как было замечено, что при грязных исходных продуктах замечается расслаивание водной реакционной среды при выключении мешалки. По расчетам из 8,8 г ацетальдегида 50мл эфира и 50 г диоксандибромида должно было получиться 7,5г (30%) бромацетальдегида.

Общая методика состояла в следующем : в 7,5г (0.06048м) бромацетальдегида добавлялось 9,435г(0,06048м) сульффиновой кислоты, затем добавлялось 52мл воды и при перемешивании добавлялся раствор 10,89г(0,1815м) карбамида растворенного в 44мл воды в течение 5 минут.

Перемешивание продолжалось 9 часов при комнатной температуре. Полученный продукт охлаждался до 5 °С в течение ночи, отфильтровывался и промывался ледяной водой. Сушка продукта велась в эксикаторе над гидроксидом натрия в течении двух суток, затем в вакуум сушильном шкафу при 50 °С в течении 3часов. Результаты синтезов приводятся в таблице 1.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что конденсацию лучше всего вести в водной среде и с чистыми исходными продуктами.

Реакция гетероциклизации и получение конечного продукта.

К 0.191 г. (7.976 ммоль) гидрида натрия, взмученного раствора в 8 мл абсолютного ацетонитрила добавили 1.32 г (7.97 ммоль) раствора ацетоуксусного эфира в 4.3 мл безводного ацетонитрила. После 10 минут перемешивания добавили аддукт конденсации бромпроизводного с сульффиновой кислотой и карбамидом (1.05 г., 3.8 ммоль.) и получили взвесь. Перемешивание проводили в течение 5 часов и удаляли растворитель под вакуумом. К сухому остатку добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия 3.4. мл, для нейтрализации образующегося гидроксида натрия и перевода его в карбонат

натрия. Смесь оставили на 12 часов при 0°C. Затем полученный осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой и охлажденным гексаном с помощью водоструйного насоса.

Выход вещества составлял 0.56 г. (69 % от теоретического). Температура плавления 176°C.

ЯМР ¹H спектроскопия : а) δ групп CH₂ и CH₃ лежат в области от 2.32 м.д. до 2.46 м.д. (триплет); б) δ Н в СН группе, связанный с сульфиновой группой находится в области от 3.82 м.д. до 3.86 м.д.(триплет); в) в области от 4.05 м.д. до 4.07 м.д. находится δ Н в группе CH₂Cl (или бром); г) δ протона в группе CONH соответствует области от 5.2 м.д. до 5.82 м.д. (квадруплет) ; д) δ протонов в ароматическом кольце соответственно могут быть отнесены к области: от 7.1 м.д. до 7.69 м.д. три сигнала с двойным расщеплением.

УФ спектроскопия: для продукта конденсации бромацетальдегида с сульфиновой кислотой и карбамидом на спектре показаны два максимума: 1) λ (макс.)= 205 нм., что соответствует « пи ---- пи*» переходу в связи C=C; 2) λ (макс.)= 220 нм, что соответствует «п ----пи*» переходу в группе – C=O.

ИК спектры. Валентные колебания связи углерод – сера $\nu_{C-S} = 700,9 \text{ см}^{-1}$; полосу поглощения в области $737,8 \text{ см}^{-1}$ можно отнести к валентным колебаниям связи C – Cl (причем хлор находится в аксиальном положении). Валентные колебания группы $\nu_{S=O}$ сульфиновых кислот находятся в области : $1016, 1036, 1076 \text{ см}^{-1}$. Валентным колебаниям ν скелета ароматического кольца можно отнести полосы поглощения в области 1530 и 1590 см^{-1} . Валентные колебания СН ароматического кольца представлены областью 3025 и 3065 см^{-1} . Полоса амид I в области 1668 и 1695 см^{-1} принадлежит колебаниям карбонильной группы (C = O) в производных NH–CO–NH. Характеристические полосы поглощения в области: $3216, 3298, 3360$ и 3435 см^{-1} представляют собой валентные колебания NH (втор.). И наконец, полосы поглощения в области : 2920 и 2996 см^{-1} принадлежат валентным ассиметричным колебаниям группы CH₂.

Деформационные колебания δ СН ароматического кольца в области : $812.9, 834.4, 864.9 \text{ см}^{-1}$ указывают на 1.4 замещение в ароматическом кольце (пара положение). Характеристические полосы поглощения в области : $1127, 1144, 1166, 1182$ и 1194 см^{-1} можно отнести к деформационным колебаниям группы CH₂. Симметричные деформационные колебания CH₃ лежат в области $1286.5, 1364.3 \text{ см}^{-1}$, а не симметричным деформационным колебаниям CH₃ относятся следующие полосы поглощения: $1401, 1443 \text{ см}^{-1}$.

Литература:

1. «Реакции и методы исследования органических соединений», // т.6 Госхимиздат, М.: (1957)
2. Вейганд – Хильгетаг «Методы эксперимента в органической химии», Изд. Химия, М.:1969г. (перевод с третьего немецкого издания: Л.В.Коваленко и А.А.Заликина под редакцией проф. Н.Н. Суворова).
3. Практикум по органической химии. Изд. «Бином», М.: (2010г.), под редак. академика РАН. Н.С. Зефинова, 568 С.
4. Unexpected pathway of the reaction of N – [(beta – halogeno – alfa – tosyl) alkyl]ureas with beta – oxoester enolates. Synthesis of ethyl 5 – ureido – 4,5 – digydrofuran – 3 – carboxylates and N- carbomolpyrrole – 3 – carboxylates. // N.N. Kurochkin, A.A. Fesenko, D.A. Cheskov, M.M. Davidi, A.D. Shutalev, Tetrahedron Letters 52(2011), p. 88- 91.
5. К.Наканиси. // «Инфракрасные спектры и строение органических соединений» , Изд. «Мир», М.: (1965г.), 216 С.
6. Применение ЯМР, ИК и УФ спектроскопия органических соединений. // Н.Б. Куплетская и др. М.: МГУ, (1981).
7. Synthesis of tetrahydropyrimidinones by the acid – catalyzed condensation of an aldehyde, alfa, beta- keto ester and urea. // P. Biginelli, Ber. 24, 1317, 2962 (1891) : 26, 447 (1893); Merk and Co. Inc. Whitehouse Station, NJ, USA, (2006)