

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛІВ НА ОСНОВІ ХАЛКОНУ З ПРОСТОРОВО ЕКРАНОВАНИМ ФЕНОЛОМ

© Хом'як С. В., 2014

Запропоновано метод одержання шестичленних гетероциклів з просторово екранованим фенольним замісником. Одержано піримідинілтїон, амінопіримідиніл та піраніліденіл з 2,6-ди-*трет*-бутилфенольним замісником. Підтверджено їх будову та наведено спектральні характеристики.

Ключові слова: просторово екрановані феноли, діарилпропенони, антиоксиданти.

The synthesis method of six-membered heterocycles with hindered phenol substituent have been proposed. New pyrimidinyl-thione, pyrimidinylamine, pyranylidenyl with 2,6-di-*thert*-butylphenol fragment were obtained. Structure of compounds was confirmed using spectral data.

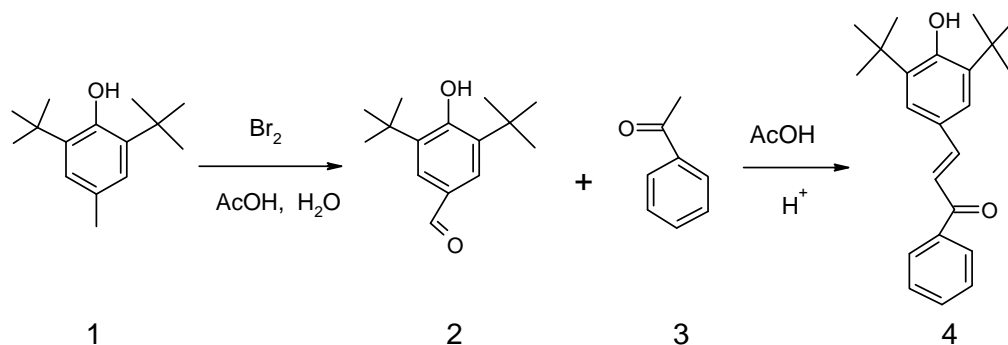
Key words: hindered phenols, diarylpropenons, antioxidants.

Постановка проблеми і її зв'язок з важливими науковими завданнями. Відомо, що просторово екрановані феноли, виявляючи антиоксидантні властивості, застосовуються в промисловості як присадки для різних матеріалів [1], а завдяки невисокій токсичності – в медицині, переважно як інгібітори перекисного окиснення ліпідів [2]. Препарати з просторово екранованим фенолом виявляють також протипухлинні, гепатопротекторні, імуностимулюючі, антиатерогенні властивості. Серед різноманітних похідних цього ряду особливе зацікавлення становлять сульфуро- і нітрогеновмісні гетероциклічні похідні, антиоксидантні властивості, в яких підсилюються за рахунок можливого ефекту синергізму [3]. Поєднання в одній молекулі антиоксиданта сульфурного та нітрогеновмісного фрагменту може проявлятися у високій ефективності біологічно активних сполук.

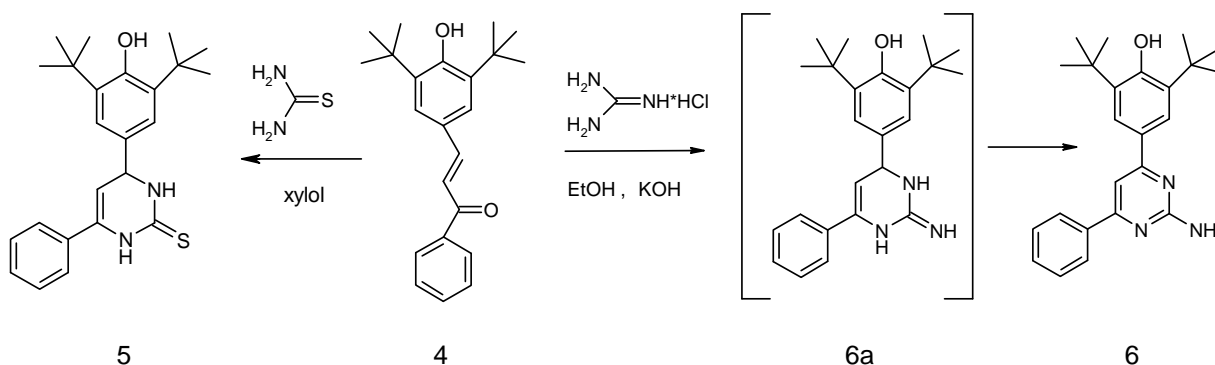
Метою роботи було одержання нових просторово екранованих фенолів, що заміщені в пароположенні піримідиновим та пірановим гетероциклами.

Проведення експерименту і обговорення результатів. Хімії халкона (1,3-дифенілпропен-3-она), його похідних і гетероциклічних аналогів – понад 100 років [4]. Ця група α,β -ненасичених кетонів становить як самостійний інтерес (фотосенсибілізатори, люмінофори, фізіологічна активність тощо), так і як синтони в численних хімічних перетвореннях, що призводять до різних класів ароматичних і гетероциклічних сполук [5].

1,3-Діарилпропен-3-они (халкони) зазвичай одержують реакцією бензальдегіду з ацетофеноном [6]. Бензальдегід з екранованим фенолом одержують окислювальним бромуванням іонулу (2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенолу) **1** двоєквівалентною кількістю броду в розбавленій ацетатній кислоті з утворенням 4-гідрокси-3,5-ди-*трет*-бутилбензальдегіду **2** [1]. Спроба одержати халкони з просторово екранованим замісником проведенням конденсації бензальдегіду і ацетофенону в лужних умовах призводить лише до продуктів осмолення. Тому для проведення альдольно-кратонові конденсації з участю 4-гідрокси-3,5-ди-*трет*-бутилбензальдегіду **2** та ацетофенону **3** необхідно обрати кислотний катализ [7]. Встановлено, що використовуючи розчин мінеральних кислот в ацетатній кислоті легко одержується 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гіроксифеніл)-1-фенілпропенон **4**.

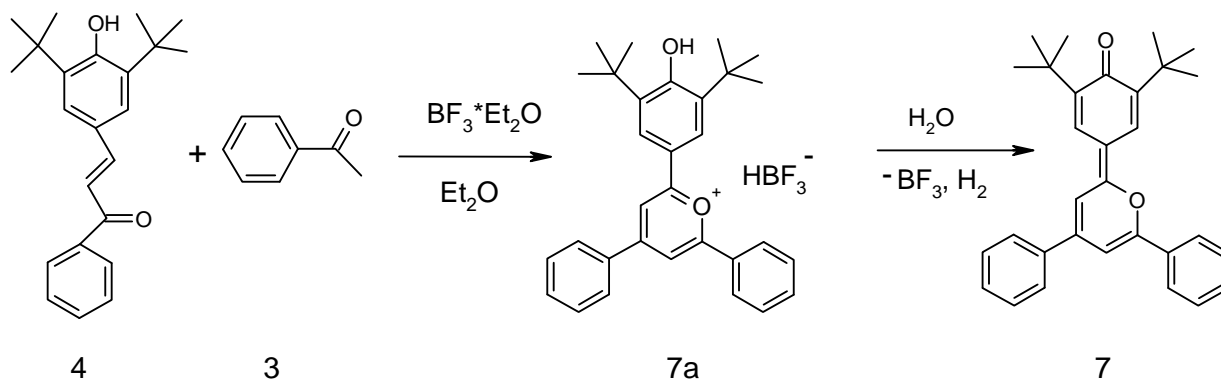


Одним із способів одержання дигідропохідних азинів [6] є синтез Ганча. В одному з його варіантів [8] електрофільною складовою може виступати молекула ненасиченого кетону, в нашому варіанті – 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1-фенілпропен-3-он **4**.



4-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-6-феніл-3,4-дигідро-1H-піримідин-2-тіон **5** одержали кип'ятінням в ксилолі халкону **4** і тіокарбаміду з виходом 45 %. Піримідин **6** одержаний кип'ятінням цього ж халкону **4** і гідрохлориду гуанідину в лужному спирті. Потім реакційну масу вилили на лід, довели до рН = 8 за допомогою хлоридної кислоти і з виходом 40 % одержано 4-(2-аміно-6-фенілопіримідин-4-іл)-2,6-ди-*трет*-бутилфенол **6**.

Відомо, що внаслідок конденсації 1,3-діарилпропенонів з метилкетонами під дією сильних кислот Льюїса одержуються солі пірилію, з яких легко одержати похідні піридину [9]. При взаємодії 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-1-фенілпропенона **4** з ацетофеноном **3** в присутності етерату трифториду Бору утворюється тетрафторборат 2-(4-гідрокси-3,5-ди-*трет*-бутилфеніл)-4,6-дифенілпірилії **7а**. Сіль пірилію **7а** не обмінює кисень на інший гетероатом, а під дією будь-яких реагентів, навіть води, відщеплює протон, утворюючи піраніліденіл **7**, який є кінцевим продуктом реакції.



В ІЧ спектрах одержаних сполук **5-7** спостерігаються смуги поглинання, обумовлені присутністю просторово екранованого фенолу: вузька смуга поглинання при 3650–3630 cm^{-1} , характерна для валентних коливань екранованого гідроксилу (відсутня в спектрі піраніліну **7**), інтенсивна смуга при 2900–2850 cm^{-1} – валентні коливання СН-зв'язку в метильних групах, смуги поглинання середньої інтенсивності при 1350–1320 cm^{-1} – деформаційні коливання СН в метильних групах. У межах 3140–3030 cm^{-1} проявляються піки малої інтенсивності, що відповідають поглинанню =С-Н в гетероциклічних та фенільних фрагментах. В інтервалі 1265–1210 cm^{-1} проявляються дві смуги поглинання середньої інтенсивності, що належать до коливань зв'язку Аг-ОН в просторово-екранованих фенолах, а також дві групи смуг в області 885–870 і 830–815 cm^{-1} , (неплощинні деформаційні коливання тетразаміщеного бензенового кільця) [10].

В ІЧ спектрі сполуки **5** дві смуги коливання при 3334 і 3212 cm^{-1} відповідають валентним, а смуга при 1568 cm^{-1} деформаційним коливанням первинної NH_2 -групи. Поглинання при 1648 і 1600 cm^{-1} відповідає коливанням С=N і С=C зв'язків. Смуги поглинань при 1536 і 1492 cm^{-1} належать до коливань кільця піримідину [6]. В ІЧ спектрі дигідропіримідинтіону **6** смуга коливання при 3188 cm^{-1} відповідає валентним, а смуга при 1576 cm^{-1} деформаційним коливанням вторинних NH-груп. Поглинання при 1680 і 1620 cm^{-1} відповідає коливанням С=N та С=C зв'язків [11]. Смуги поглинань при 1544 і 1488 cm^{-1} належать до коливань кільця дигідропіримідину, а коливання при 1432, 1196, 736 можна зарахувати до коливань С=S фрагменту [12].

В ІЧ спектрі піранілідену **7** відсутні смуги поглинання екранованого гідроксилу, натомість спостерігається інтенсивна смуга поглинання при 1638 cm^{-1} і середньої інтенсивності при 1176 cm^{-1} , які відповідають валентним та деформаційним коливанням С=О в метилехіноні. Поглинання змінної інтенсивності при 1592, 1542 і 1488, 1444 cm^{-1} відповідає коливанням С-Н зв'язків ароматичних циклів бензену і пірану, а поглинання при 1240 і 1032 відповідає валентним коливанням ароматичних простих етерів.

Спектри ПМР одержаних сполук добре узгоджуються із запропонованими для них структурами. У всіх спектрах, загалом, присутні сигнали метильних протонів *трет*-бутильних груп, що проявляються у вигляді синглетів при 1,19–1,51 м.ч.; двом магнітоеквівалентним протонам в фенольних фрагментах відповідають синглетні сигнали при 7,16–7,24 м.ч. а синглети протонів ОН-групи проявляються при 6,4–7,1 м.ч. для сполук **5** і **6**, що характерно для екранованих фенолів. У спектрі дигідропіримідинтіону **5** сигнали вторинних амінів проявляються в вигляді двох широких синглетів в слабкому полі, а сигнали первинної аміногрупи і екранованого фенолу в піримідині **6** зміщені в сильне поле внаслідок впливу розчинника дейтероацетону [13].

Методики досліджень. ІЧ-спектри записані на спектрофотометрі “Specord M-80” в таблетках з КВг. Спектри ^1H ЯМР зареєстровані на спектрометрі “Varian VXR-400”, хімічні зсуви ^1H виражені в шкалі відносно ТМС, інтегральні інтенсивності сигналів відповідають зробленим співвідношенням. Контроль за перебігом реакції та індивідуальність речовин здійснювали за допомогою ТШХ на пластинах “Silufol UV-254”. Елементний аналіз сполук виконували на стандартному

лабораторному обладнанні для мікроаналізу. Вихідні речовини, допоміжні сполуки та розчинники, які були використані в роботі, отримували та очищали за методиками, описаними в [6].

4-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-6-феніл-3,4-дигідро-1H-піримідин-2-тіон 5

Суміш 2,5 г (7,5 ммоль) 3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-1-феніл-пропенону **4** і 0,8 г (10 ммоль) тіокарбаміду в 50 мл ксилолу кип'ятили протягом 10 год. Розчинник видалили у вакуумі. Твердий залишок перекристалізували з етилацетату і гексану. Одержали темно-червоні кристали. Вихід 45 %, $T_{пл.} - 194-196^{\circ}C$.

Обчислено, % С 73,05, Н 7,66, N 7,10, S 8,13. Знайдено, %, С 72,89, Н 7,59, N 7,37, S 8,24. $C_{24}H_{30}N_2OS$.

ІЧ спектр, cm^{-1} : 3632, 3188, 3056, 2952, 1672, 1576, 1488, 1432, 1292, 1236, 1196, 1148, 736.

1H ЯМР ($CDCl_3$), δ (м.ч.): 1,37 с (18 Н, трет CH_3), 5,14-5,22 дд (2 Н, $CH-CH=$), 7,11 с (1 Н, OH), 7,16 с (2 Н, C_6H_2), 7,27-7,39 м (5 Н, Ar), 8,96 ш с (1 Н, NH), 9,86 ш с (1 Н, NH).

4-(2-Аміно-6-фенілопіримідин-4-іл)-2,6-ди-трет-бутилфенол 6

До розчину 3,4 г (10 ммоль) 3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-1-феніл-пропенону **4** і 1 г (16 ммоль) хлориднокислого гуанідину в 50 мл етанолу по краплях добавили розчин 2,8 г гідроксиду калію в 25 мл етанолі. Кип'ятили протягом 10 год, охолодили та фільтрували. Реакційну масу вилили на лід, довели до рН = 8 за допомогою хлоридної кислоти. Осад відфільтрували, висушили, перекристалізували з гексану і одержали червоні кристали. Вихід 40 %, $T_{пл.} - 205-207^{\circ}C$.

Обчислено, % С 76,77, Н 7,78, N 11,19. Знайдено, % С 76,70, Н 7,91, N 10,89. $C_{24}H_{29}N_3O$.

ІЧ спектр, cm^{-1} : 3632, 3334, 3212, 3044, 2976-2850, 1648, 1600, 1568, 1536, 1360, 1224, 768, 632.

1H ЯМР ($(CD_3)_2CO$), δ (м.ч.): 1,51 с (18Н, трет CH_3), 5,99 ш с (2Н, NH_2), 6,42 ш с (1Н, OH), 7,24 с (2Н, C_6H_2), 7,47-7,51 м (3Н, Ar), 7,58 с (1Н, Heta α), 8,15-8,20 м (2Н, Ar).

2,6-Ди-трет-бутил-4-(4,6-дифеніл-піран-2-іліден)циклогекса-2,5-дієнон 7

До суміші 3,4 г (10 ммоль) 3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-1-феніл-пропенону **4** і 1,44 г (12 ммоль) ацетофенону **3** в 50 мл ацетатної кислоти добавили 15 ммоль етерату трифториду бору. Кип'ятили протягом 20 хв., охолодили, розбавили діетиловим етером, охолодили до $-10^{\circ}C$. Осад, що випав, відфільтрували, промили діетиловим етером, висушили. Одержану сіль пірилію **7a** розчинили в 10 мл H_2O , перемішували 10 хв, фільтрували, промили водою, висушили. Вихід 48 %, $T_{пл.} - 225-227^{\circ}C$. Обчислено, % С 85,85, Н 7,51. Знайдено, % С 85,28, Н 7,39. $C_{31}H_{32}O_2$.

ІЧ спектр, cm^{-1} : 3140, 3036, 2960, 2872(CH), 1638($C=O$), 1592, 1542($C=C$), 1488, 1444, 1240, 1176, 1032, 1004, 896, 840.

1H ЯМР ($CDCl_3$), δ (м.ч.): 1,19 с (18 Н, трет CH_3), 6,40 с (1Н, CH), 5,33 с (1Н, CH), 7,21 с (2Н, Ph), 7,27-7,69 м (10Н, Ar).

Висновки. Використано кислотний каталіз для одержання халконів з 2,6-ди-трет-бутилфенольним замісником. Одержано піримідинілітін, амінопіримідиніл та піраніліденіл з просторово екранованим фенольним замісником реакцією халкону з динуклеофілами. Підтверджено їх будову та наведено спектральні характеристики.

1. Єршов В. В., Никифоров Г. А., Володькин А. А., Пространственно-затрудненные фенолы. – М.: Химия 1972, – 257с. 2. С. Charlier, С. Michaux. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs // European J. Med. Chemistry – 2003. – 38. – P.645–659. 3. Перевозкина М. Г. Взаимосвязь антиоксидантного действия и синергической активности стерически затрудненных производных бета-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил) пропионової кислоти в композициях с альфа-токоферолом / Перевозкина М. Г., Сторожок Н. М., Никифоров Г. А., Уканакова Е. А. // Хим.-фарм. журн.: 2007. – № 4. – с.22–29. 4. С. М. Десенко. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов / С. М. Десенко, В. Д. Орлов. – Харьков: Фолио, 1998. – 148 с. 5. D. Kumar. Synthesis and anticancer activity evaluation of resveratrol–chalcone conjugates / D. Kumar, K. Kranthi

Raj, S. Malhotra and, D. Rawat // *Med. Chem. Commun.* – 2014.-5. – P.528–535. 6. Л. Тутце. *Препаративная органическая химия* / Л. Тутце, Т. Айхер. – М.: Мир, 1999. – 705 с. 7. Хом'як С. В. Біологічна активність водних розчинів 1,3-дифеніл-5-(4-гідрокси-3,5-ди-трет-бутилфеніл)-піразоліну-2. / С. В. Хом'як, Н. Л. Заярнюк, О. С. Яремкевич, В. Г. Червецова, З. В. Губрій // *Вісник Нац. ун-ту "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування.* – 2008. – № 609. – С. 120–123. 8. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов* / Под ред. В. Г. Карцева. – М.: Серия монографий Interbioscreen 2003 т.1. Шихалиев Х. С., Фалалеев А. В., Крыльский Д. В. Гуанидины в синтезе азагетероциклов с. 450-478. 9. S. Majumder. An efficient and regioselective one-pot multi-component synthesis of pyrimido[4,5-d]pyrimidine derivatives in water / S. Majumder, P. Borah, P. Bhuyan // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V.55 P.1168–1170. 10. Плиев Т. Н. Идентификация алкилфенольных структур по инфракрасным и ультрафиолетовым спектрам // *Журн. прикл. спектроскопии.* – 1970. – 13. – С. 124–126. 11. А. Смит. *Прикладная ИК-спектроскопия* / А. Смит. // М.: Мир, 1982. – 328 с. 12. Казицына Л. А. *Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии* / Л. А. Казицына, Н. Б. Куплетская. – М.: Высшая школа, 1971. – 263 с. 13. Воловенко Ю. М.. *Ядерный магнитный резонанс* / Ю. М. Воловенко, О. В. Туров. – К.: Перун, 2007. – 476 с.